

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramcet 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 ryhou s priemerom 12 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tramcet 37,5 mg/325 mg tablety sú indikované na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti.

Použitie Tramcetu 37,5 mg/325 mg 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

Dospelí a dospievajúci (12 rokov a starší)

Použitie Tramcetu 37,5 mg/325 mg má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu.

Začiatková odporúčaná dávka sú dve tablety Tramcetu. Ďalšie dávky sa môžu podať, ako je potrebné, nemá sa prekročiť dávka 8 tabliet za deň (čo zodpovedá 300 mg tramadolu a 2 600 mg paracetamolu).

Dávku je potrebné upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti individuálneho pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia dávka na tlmenie bolesti.

Interval medzi dávkami nemá byť kratší ako 6 hodín.

Tramcet 37,5 mg/325 mg sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie, ako je presne nevyhnutné (pozri tiež časť 4.4). Ak je v dôsledku povahy a závažnosti ochorenia potrebné opakované dlhodobé podávanie Tramcetu 37,5 mg/325 mg, treba zaviesť starostlivé, pravidelné sledovanie (ak je to možné, s prestávkami v liečbe), aby sa zistilo, či je pokračovanie liečby nevyhnutné.

Pediatrická populácia

Účinná a bezpečná dávka Tramcetu 37,5 mg/325 mg nebola u detí mladších ako 12 rokov stanovená. U týchto pacientov sa preto liečba neodporúča.

Starší pacienti

U pacientov do 75 rokov, bez klinického prejavu poškodenia funkcie pečene alebo obličiek, obvyčajne nie je potrebná úprava dávky. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť vylučovanie predĺžené. Ak je to nevyhnutné, interval dávkovania sa má predĺžiť podľa potrieb pacienta.

Porucha funkcie obličiek/dialýza a porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodenou funkciou obličiek/pečene je vylučovanie tramadolu spomalené. U týchto pacientov treba podľa potrieb starostlivo zvažovať predĺženie dávkovacích intervalov.

Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

Tablety sa musia prehltnúť vcelku a zapiť s dostatočným množstvom vody. Nesmú sa drviť alebo rozhrýzať.

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby s liekom Tramcet 37,5 mg/325 mg, 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 znížovať 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 tramadólum-chlorid a paracetamol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými látkami,
- Tramcet 37,5 mg/325 mg sa nemá podávať pacientom, ktorí užívajú inhibítory monoaminoxidázy alebo dva týždne po ich vysadení (pozri časť 4.5),
- závažná 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 a viac rokov: Nemá sa prekračovať maximálna dávka 8 tabliet Tramcetu 37,5 mg/325 mg. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacientom sa má oznámiť, že bez pokynu lekára nemajú prekročiť odporúčanú dávku a nemajú súbežne používať žiadny iný paracetamol (vrátane voľnopredajného), alebo lieky obsahujúce tramadólum-chlorid.
- V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) sa Tramcet 37,5 mg/325 mg neodporúča.
- U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa Tramcet 37,5 mg/325 mg nemá používať (pozri časť 4.3). U pacientov s necirhotickým alkoholovým ochorením pečene je riziko predávkovania paracetamolom väčšie. V stredne závažných prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.
- Pri závažnej respiračnej insuficiencii sa Tramcet 37,5 mg/325 mg neodporúča.

- Tramadol nie je vhodný ako substitúcia u pacientov, závislých na opioidoch. Hoci je opioidový agonista, tramadol nemôže potlačiť príznaky vysadenia morfinu.
- U pacientov, liečených tramadolom, náchylných na kŕče alebo u pacientov, užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah pre kŕče, najmä selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálne pôsobiace analgetiká alebo lokálne anestetiká, boli zaznamenané kŕče. Epileptickí pacienti, kontrolovaní liečbou alebo pacienti, náchylní na kŕče majú byť liečení Tramcetom 37,5 mg/325 mg iba v prípade nevyhnutných okolností. Kŕče boli zaznamenané u pacientov, užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu prekročia horný limit.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

- 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.

Porucha funkcie nadobličiek

- 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.
- Súbežné užívanie agonistov-antagonistov opioidov (nalbufín, buprenorfin, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Metabolická acidóza

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 spojené so súbežným užívaním sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky

Súbežné užívanie Tramcetu 37,5 mg/325 mg a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, môže vyústiť do sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne predpísať Tramcet 37,5 mg/325 mg súbežne so sedatívnymi liekmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a symptómy respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

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 predpísaných dávkach. Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym

metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

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

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.

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy 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 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:

Tramcet 37,5 mg/325 mg sa má používať s opatrnosťou u pacientov závislých na opioidoch alebo u pacientov s úrazom hlavy, u pacientov náchylných ku konvulzívnej poruche, poruchám žľazových ciest, v šokovom stave, v stave poruchy vedomia z neznámych príčin, s problémami ovplyvňujúcimi centrum dýchania alebo dýchaciu funkciu alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Paracetamol môže pri predávkovaní spôsobiť u niektorých pacientov hepatotoxicitu.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

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

Aj v terapeutických dávkach sa môžu vyskytnúť príznaky z vynechania podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vynechania opiátov (pozri časť 4.8).

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

Tramcet 37,5 mg/325 mg tablety obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie je kontraindikované s:

- Neselektívnymi inhibítormi MAO

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

- A-selektívnymi inhibítormi MAO

Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

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

- B-selektívnymi inhibítormi MAO

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

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

Neodporúča sa súbežné podávanie s:

- Alkoholom

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík.

Účinok na bdelosť môže urobiť nebezpečným vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

Treba sa vyhnúť užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

- Karbamazepínom a inými induktormi enzýmov

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

- Agonistami-antagonistami opioidov (buprenorfín, nalbupfín, pentazocín)

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

Súbežné podávanie, ktoré je potrebné zvážiť:

- Ak sa paracetamol užíva súbežne s flukloxacilínom, má sa postupovať opatrne, keďže súbežné podávanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

- Súbežné podávanie tramadolu a sérotonergných liekov ako selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonín-noradrenalinu

(SNRI), MAO inhibítorov (časť 4.3), tricyklických antidepresív a mirtazapínu môže spôsobiť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

- Iné opioidové deriváty (vrátane antitusických liekov a substitučných režimov), benzodiazepíny a barbituráty.
V prípade predávkovania je zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne.
- Iné centrálne tlmivé lieky, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusických liekov a substitučných režimov), barbituráty, benzodiazepíny, iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálne pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén.
- Súbežné užívanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, 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 lieku Tramcet s gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbokoj sedácii, kóme alebo smrti.
- Tieto lieky môžu spôsobiť zvýšený centrálny útlm. Účinok na bdelosť môže vedenie motorových vozidiel a obsluhu strojov urobiť nebezpečnými.
- Keď sa podáva Tramcet 37,5 mg/325 mg súbežne so zlúčeninami podobnými warfarínu, má sa, ak je to medicínsky vhodné, vykonávať periodické hodnotenie protrombínového času kvôli hláseniam o zvýšenom INR.
- Iné lieky, ktoré inhibujú CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu), pravdepodobne tiež metabolizmus aktívnych O-demetylovaných metabolitov. Klinická závažnosť takejto interakcie sa neštudovala.
- Tramadol môže vyvolať kŕče a zvyšuje možnosť vyvolania kŕčov u selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonín-noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresív, u antipsychotík a iných prah kŕčov znižujúcich liekov (ako bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol).
- Rýchlosť absorpcie paracetamolu môže byť zvýšená metoklopramidom alebo domperidónom a redukovaná kolestyramínom.
- V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT₃ antagonistu ondansetrónu vzrástla potreba tramadolu u pacientov s pooperačnou bolesťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Keďže je Tramcet 37,5 mg/325 mg fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa podávať v gravidite.

- Údaje, týkajúce sa paracetamolu:
Epidemiologické štúdie u ľudí v gravidite nepreukázali škodlivé účinky spôsobené paracetamolom podávaným v odporúčaných dávkach.

- Údaje, týkajúce sa tramadolu:
Tramadol sa nemá užívať počas gravidity, pretože neexistuje dostatok údajov na stanovenie bezpečnosti 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 závažné. Dlhodobá liečba počas gravidity môže viesť k príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návykovosti.

Dojčenie

Keďže Tramcet 37,5 mg/325 mg je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia, alebo sa má dojčenie prerušiť počas užívania lieku Tramcet 37,5 mg/325 mg.

- **Údaje, týkajúce sa paracetamolu:**

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.

- **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, odvodené od 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.

4.7 Ovplynenie 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 pod nadpismi frekvencií sú uvedené nižšie podľa nasledujúceho dohovoru: 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 štúdií uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadolum-chlorid boli nauzea, závrat a spavosť, pozorované u viac ako 10 % pacientov.

Psychické poruchy:

- časté: zmätenosť, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, eufória), poruchy spánku
- menej časté: depresia, halucinácie, nočné mory, amnézia
- zriedkavé: lieková závislosť.

Poruchy nervového systému:

- veľmi časté: závrat, spavosť
- časté: bolesť hlavy, chvenie
- menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, tinitus
- zriedkavé: ataxia, kŕče.
- neznáme: sérotonínový syndróm.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- menej časté: hypertenzia, palpitácie, tachykardia, arytmia.

Post-marketingové sledovanie

Poruchy metabolizmu a výživy:

- neznáme: hypoglykémia, metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

Psychické poruchy:

- veľmi zriedkavé: zneužitie

Poruchy oka:

- zriedkavé: neostré videnie.

Poruchy dýchacích ciest, hrudníka a mediastína:

- menej časté: dyspnoe
- neznáma frekvencia: štikútko.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- veľmi časté: nauzea
- časté: vracanie, zápcha, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia
- menej časté: dysfágia, meléna.

Poruchy pečene a žľových ciest:

- menej časté: zvýšenie pečeňových transamináz.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

- časté: potenie, 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: triaška, návaly tepla, bolesť hrudníka.

Hoci sa počas klinických štúdií nepozorovali nasledovné 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 vynechania, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vynechania 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. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií. Zaznamenali sa poruchy krvotvorby, vrátane trombocytopenie 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.

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.

Lieková závislosť

Opakované užívanie Tramcetu 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 prospechu 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

Tramcet 37,5 mg/325 mg je fixnou kombináciou liečiv. V prípade predávkovania môžu príznaky zahŕňať znaky a príznaky toxicity tramadolu alebo paracetamolu alebo oboch týchto liečiv.

Príznaky predávkovania tramadolom:

Pri intoxikácii tramadolom sa v zásade očakávajú podobné príznaky ako u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Tieto účinky zahŕňajú predovšetkým mŕtvolu, 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 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 opakované 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 dýchového útlmu sa má použiť naloxón; kŕče sa môžu kontrolovať diazepamom.

- Tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Liečba akútnej intoxikácie liekom Tramcet 37,5 mg/325 mg len hemodialýzou alebo hemofiltráciou preto nie je vhodná na detoxikáciu.

Pri predávkovaní paracetamolom je bezodkladná liečba esenciálna.

Pacienti sa musia urgentne hospitalizovať na okamžité ošetrenie i napriek nedostatku významných včasných príznakov a každý dospelý alebo dieťa staršie ako 12 rokov, 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 najmenej 48 hodín po predávkovaní.

Podávanie intravenózneho NAC je najpriaznivejšie, keď sa začne počas 8 hodín od užitia nadmernej dávky.

Avšak NAC sa má podať aj vtedy, keď je čas podania väčší ako 8 hodín po podaní nadmernej dávky 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 sa musí podať tak rýchlo, ako je to možné, perorálne alebo intravenózne antidotum paracetamolu, NAC, ak je to možné, počas nasledujúcich 8 hodín po predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidy v kombinácii s neopioidnými 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 noradrenalínu 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 periférnu účinky.

Liek Tramcet 37,5 mg/325 mg 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 dosiahol vrchol plazmatických koncentrácií 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadolu/(-)-tramadolu] a 4,2 μ g/ml

(paracetamol) po 1,8 hod. [(+)-tramadolu/(-)-tramadolu] resp. po 0,9 hod. (paracetamol). Priemerné eliminačné polčasy sú $t_{1/2}$ 5,1/4,7 hod. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 2,5 hod. (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní lieku Tramcet 37,5 mg/325 mg zdravým dobrovoľníkom nepozorovala žiadna klinicky významná zmena kinetických parametrov 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 lieku Tramcet 37,5 mg/325 mg je absorpcia paracetamolu rýchla a skoro úplná, a prebieha prevažne v tenkom čreve. Vrchol plazmatických koncentrácií paracetamolu sa dosiahne za hodinu a nie je ovplyvnený súbežným podaním tramadolu.

Perorálne podanie lieku Tramcet 37,5 mg/325 mg s jedlom nemá významný vplyv na vrchol plazmatickej koncentrácie alebo rozsah absorpcie či tramadolu alebo paracetamolu, takže Tramcet 37,5 mg/325 mg 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.

Metabolizmus

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

Tramadol sa metabolizuje O-demetyláciou (katalyzovanou enzýmom CYP2D6) na M1 metabolit a N-demetyláciou (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6 zapojených do metabolizmu tramadolu môže ovplyvniť plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívneho metabolitu. 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 efektu 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

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, t. j. 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 maternotoxický účinok (10/87 a 25/217 mg/kg tramadol/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 ne-hepatotoxických dávkovaniach paracetamolu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

predželatizovaný kukuričný škrob
povidón 25
sodná soľ kroskarmelózy
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

Priehľadný PVC/PVdC rigídny/Al blister, škatuľa.

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 40, 50, 60 alebo 90 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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
17000 Praha 7
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0055/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. februára 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025