

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Maratia 37,5 mg/325 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 37,5 mg tramadol-hydrochloridu a 325 mg paracetamolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Téměř bílé kulaté tablety s půlicí rýhou o průměru 12 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Maratia jsou určeny k symptomatické léčbě bolesti střední až silné intenzity.

Použití přípravku Maratia má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem (viz také bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití přípravku Maratia má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem.

Dávkování má být upraveno podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta.

Obecně by k léčbě bolesti měla být vybrána nejnižší možná účinná dávka. Nesmí být překročena maximální celková denní dávka 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu).

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Dospělí a dospívající (12 let a více)

Doporučená počáteční dávka je 2 tablety přípravku Maratia . Podle potřeby lze podat další dávky až do maxima 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadol-hydrochloridu a 2600 mg paracetamolu) za den.

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Přípravek Maratia nemá být za žádných okolností podáván déle, než je bezpodmínečně nutné (viz také bod 4.4). Je-li vzhledem k charakteru nebo závažnosti choroby nutné opakované podávání nebo dlouhodobá léčba, pacient má být pečlivě a pravidelně monitorován (je-li to možné, i s přestávkou v léčbě), aby bylo možné posoudit, zda pokračování v léčbě je nezbytné.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Maratia nebyla u dětí mladších 12 let stanovena. U této skupiny populace se proto léčba nedoporučuje.

Starší pacienti

Úprava dávkování není obvykle nutná u pacientů do 75 let bez klinických projevů renální nebo jaterní insuficience. U pacientů starších 75 let může být eliminace prodloužena. Proto je v nezbytných případech nutné prodloužit dávkovací interval podle potřeby pacienta.

Renální insuficience/dialýza

U pacientů s renální insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

Jaterní insuficience:

U pacientů s jaterní insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami (viz bod 4.4). Vzhledem k obsahu paracetamolu nesmí být přípravek Maratia podáván pacientům s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat celé s dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nesmí dělit nebo kousat.

Cíle léčby a přerušeni

Před zahájením léčby přípravkem Maratia má být s pacientem v souladu s pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu tramadolem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresse základního onemocnění (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1,
- akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidy nebo psychotropními přípravky,
- přípravek Maratia nesmí být podáván pacientům, kteří současně užívají inhibitory MAO nebo během 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5),
- těžká porucha funkce jater,
- epilepsie, která není zvládnuta léčbou (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

- U dospělých a dospívajících starších 12 let se nemá překračovat maximální denní dávka 8 tablet přípravku Maratia. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, má být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučené dávky, a rovněž aby současně neužíval jakýkoli jiný paracetamol (včetně volně prodejného) nebo přípravky obsahující tramadol-hydrochlorid bez konzultace s lékařem.
- Při těžké renální insuficienci (clearance kreatininu <10 ml/min) se přípravek Maratia nedoporučuje.
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí přípravek Maratia užívat (viz bod 4.3). Rizika

předávkování paracetamolem jsou vyšší u pacientů s necirhotickým poškozením jater vyvolaným alkoholem. V lehčích případech je třeba pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu.

- Přípravek Maratia se nedoporučuje při těžké respirační insuficienci.
- Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. Tramadol je sice agonistou opioidů, ale nepotlačuje abstinenci příznaky z vysazení morfinu.
- Byly hlášeny křeče u pacientů léčených tramadolem, kteří jsou náchylní k záchvatům, nebo při užívání jiných léků, snižujících práh ke vzniku záchvatů, zvláště inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik. Léčení epileptici nebo pacienti se sklonem k záchvatům mají být přípravkem Maratia léčeni pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Křeče byly popsány u pacientů užívajících tramadol v doporučených dávkách. Riziko se může zvýšit, překročí-li dávky tramadolu doporučenou horní hranici dávky.
- Současné podávání agonistů-antagonistů opioidů (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících tramadol v kombinaci s dalšími serotonergními přípravky nebo samostatně byl hlášen serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.5, 4.8 a 4.9). Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními přípravky klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a při zvyšování dávky.

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti příznaků zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vysazení serotonergních léčivých přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení.

Metabolismus CYP2D6

Tramadol je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu enzym chybí úplně, nemusí být dosaženo odpovídajícího analgetického účinku. Odhady naznačují, že tímto deficitem trpí až 7 % kavkazské populace. Pokud však pacient patří mezi ultrarychlé metabolizátory, existuje riziko rozvoje nežádoucích účinků opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách. Mezi obecné příznaky opioidní toxicity patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzea, zvracení, zácpa a snížená chuť k jídlu. V závažných případech se může jednat o příznaky oběhového a respiračního útlumu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

<u>Populace</u>	<u>Prevalence %</u>
Africká/etiopská	29%
Afroamerická	3.4% až 6.5%
Asijská	1.2% až 2%
Kavkazská	3.6% až 6.5%
Řecká	6.0%
Maďarská	1.9%
Severoevropská	1% až 2%

Postoperační použití u dětí

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný postoperačně dětem po tonzilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedl ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám. Při podávání tramadolu dětem k úlevě od postoperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivé monitorování symptomů opioidní toxicity, včetně respirační deprese.

Děti se zhoršenou respirační funkcí

Tramadol se nedoporučuje používat u dětí, u nichž může být respirační funkce narušena, včetně dětí s neuromuskulárními chorobami, závažnými kardiologickými nebo respiračními onemocněními, infekcemi horních cest dýchacích nebo plic, mnohočetnými úrazy a dětí podstupujících rozsáhlé chirurgické zákroky. Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity.

Opatření pro použití

Riziko při současném užívání léčivých přípravků se sedativními účinky jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léky:

Současné užívání přípravku Maratia a léčivých přípravků se sedativními účinky jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léky může způsobit sedaci, respirační depresi, kóma a smrt. Z důvodu těchto rizik má být současné předepisování se sedativy vyhrazeno pro pacienty, u nichž není možný jiný způsob léčby. V případě, že se lékař rozhodne předepsat přípravek Maratia současně se sedativy, musí se užít nejnižší účinná dávka a doba trvání současné léčby má být co nejkratší. Pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně výskytu známek a příznaků respirační deprese a sedace. V tomto ohledu se velmi doporučuje informovat pacienty a jejich ošetřovatele o možnosti výskytu těchto příznaků (viz bod 4.5).

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Maratia, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Maratia může vést k OUD. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Maratia může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Maratia a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a znamkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se znamkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

Přípravek Maratia se má používat s opatrností u pacientů s kraniálním traumatem, u pacientů s predispozicí ke křečím, s poruchami žlučových cest, v šokovém stavu, s poruchou stavu vědomí neznámého původu, u pacientů s poškozením respiračního centra nebo respirační funkce, nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

Předávkování paracetamolem může u některých pacientů vést k toxickému poškození jater.

I při podávání terapeutických dávek a při krátkodobém podávání se mohou objevit abstinенční příznaky podobné těm, které byly zaznamenány při vysazení opiátů (viz bod 4.8).

Abstinенčními příznaky lze předejít pomalým snižováním dávky při vysazování přípravku, zejména pokud byl podáván dlouhodobě. Vzácně byly hlášeny případy závislosti a zneužívání (viz bod 4.8).

V jedné studii vedlo podání tramadolu během celkové anestezie enfluranem a oxidem dusným ke zvýšenému vybavování si průběhu operace. Dokud nebudou dostupné další informace, je

nutné se vyvarovat podání tramadolu během povrchní anestezie.

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, například těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s malnutricí nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

Nedostatečnost nadledvin

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní nedostatečnost nadledvin, která vyžaduje sledování a glukokortikoidní substituční léčbu. Příznaky akutní nebo chronické nedostatečnosti nadledvin mohou zahrnovat například závažnou bolest břicha, nauzeu a zvracení, nízký krevní tlak, mimořádnou únavu, sníženou chuť k jídlu a úbytek tělesné hmotnosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání je kontraindikováno s:

- Neselektivními inhibitory MAO

Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stav zmatenosti, dokonce kóma.

- Selektivními inhibitory MAO-A

Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO

Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stav zmatenosti, dokonce kóma.

- Selektivními inhibitory MAO-B

Centrální excitace vzbuzující dojem serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stav zmatenosti, dokonce kóma.

V případě léčby inhibitory MAO je nutné zahájit léčbu tramadolem s odstupem dvou týdnů.

Současné podávání se nedoporučuje s:

- Alkoholem

Alkohol zvyšuje sedativní efekt opioidních analgetik.

Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel či obsluze strojů. Je nutné se vyhnout alkoholickým nápojům a lékům obsahujícím alkohol.

- Karbamazepinem a jinými induktory enzymů

Riziko snížené účinnosti a kratší doby působení způsobené poklesem plazmatických koncentrací tramadolu.

- Agonisty-antagonisty opioidů (buprenorfin, nalbuřin, pentazocin)

Redukce analgetického efektu kompetitivní blokádou receptorů s rizikem rozvoje abstinenčních příznaků.

Současné podávání, které je nutné zvážit:

- Tramadol může vyvolat křeče a může zvýšit potenciál pro vznik křečí u těchto léků: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklická antidepresiva, antipsychotika a další léčivé přípravky snižující práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).
- Souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léčivých přípravků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).
- Jiné deriváty opioidů (včetně antitusik a léčivých přípravků k substituční terapii): zvyšují riziko respirační deprese, která může v případě předávkování vést k úmrtí.
- Jiné látky působící tlumivě na CNS, jako jsou deriváty opioidů (včetně antitusik a léčivých přípravků k substituční terapii), jiná anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen: Tyto léky mohou prohloubit útlum CNS. Ovlivnění bdělosti může mít nebezpečné následky při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů. Současné užívání s gabapentiny (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.
- Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky: současné užití opioidů a sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léky zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Dávka a délka trvání současného užívání má být omezená (viz bod 4.4).
- Byly hlášeny případy zvýšení INR, a proto, pokud se přípravek Maratia podává současně s látkami typu warfarinu, se doporučuje v pravidelných intervalech provádět vyšetření protrombinového času.
- V omezeném množství studií bylo pozorováno, že při pre- a pooperačním podání antiemetika ondasteronu, což je antagonist 5-HT₃, byla potřeba podávání tramadolu u pacientů s pooperační bolestí zvýšena.
- Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné užívání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož přípravek Maratia je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá být během těhotenství podáván.

Informace vztahující se k paracetamolu:

Ze studií na zvířatech nejsou dostatečné informace pro vyvození závěru o reprodukční toxicitě. Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na fetoneonatalní toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly in utero vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.

Informace vztahující se k tramadolu:

Tramadol se nemá během těhotenství užívat, protože dostupná data jsou nedostatečná k vyhodnocení bezpečnosti užití u těhotných žen. Tramadol podaný před nebo během porodu neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vyvolat změny v dechové frekvenci, jež však obvykle nejsou klinicky významné. Dlouhodobé užívání během těhotenství může u novorozenců po

porodu v důsledku vzniku návyku vést k příznakům z vysazení.

Kojení

Jelikož přípravek Maratia je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá být užíván během kojení. Případně je třeba během léčby přípravkem Maratia kojení přerušit. Po jedné dávce přípravku Maratia není obvykle nutné kojení přerušit.

Informace vztahující se k paracetamolu:

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství.

- *Informace vztahující se k tramadolu:*

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užitá matkou upravené dle hmotnosti matky. Z tohoto důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

Fertilita

Sledování přípravku po uvedení na trh nenaznačuje, že by tramadol ovlivňoval fertilitu. Studie u zvířat neprokázaly vliv tramadolu na fertilitu. Studie fertility nebyly s kombinací tramadolu a paracetamolu provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo jinými léčivými přípravky s tlumivým účinkem na CNS. Pokud tyto účinky vyvolává, pacient nesmí řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucí účinky, které se vyskytly u více než 10 % pacientů v klinických studiích s kombinací paracetamol/tramadol, jsou nauzea, závratě a spavost.

Četnost je definována následovně:

Velmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100 až < 1/10
Méně časté	≥1/1 000 až < 1/100
Vzácné	≥1/10 000 až < 1/1 000
Velmi vzácné	< 1/10 000
Není známo	četnost z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: hypoglykemie, metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

Psychiatrické poruchy:

Časté: stav zmatenosti, změny nálady, úzkost, nervozita, euforická nálada, poruchy spánku

Méně časté: deprese, halucinace, noční můry

Vzácné: delirium, léková závislost.

Postmarketingové sledování

Velmi vzácné: abúzus.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: závratě, somnolence

Časté: bolesti hlavy, třes

Méně časté: mimovolné svalové kontrakce, parestezie, amnézie

Vzácné: ataxie, křeče, synkopa, poruchy řeči

Poruchy oka:

Vzácné: rozmazané vidění, mióza, mydriáza

Poruchy ucha a labyrintu:

Méně časté: tinitus

Srdeční poruchy:

Méně časté: palpitace, tachykardie, arytmie.

Cévní poruchy:

Méně časté: hypertenze, návaly horka

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: dyspnoe.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolesti břicha, dyspepsie, flatulence

Méně časté: dysfagie, meléna.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: hyperhidróza, pruritus

Méně časté: kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka).

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: albuminurie, poruchy močení (dysurie, retence moči).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Méně časté: třesavka, bolesti na hrudi.

Vyšetření:

Méně časté: zvýšení transamináz.

Ačkoli nebyly popsány v průběhu klinických studií, nelze vyloučit výskyt následujících nežádoucích účinků, které jsou spojeny s podáním tramadolu nebo paracetamolu.

Tramadol

Ortostatická hypotenze, bradykardie, kolaps.

V postmarketingových studiích tramadolu bylo ve vzácných případech zaznamenáno ovlivnění účinku warfarinu, včetně prodloužení protrombinového času.

Vzácně: alergické reakce s respiračními příznaky (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioedém) a anafylaxe.

Vzácně: změny chuti k jídlu, svalová slabost a respirační deprese.

Po podávání tramadolu se mohou objevit také nežádoucí účinky na psychiku, jejichž intenzita a povaha mohou být u jednotlivých pacientů rozdílné (závisejí na osobnosti a době trvání léčby). Zahrnují změny nálady (obvykle euforická nálada, někdy dysforie), změny v aktivitě (obvykle snížení aktivity, občas zvýšení), změny poznávacích a smyslových funkcí (např. rozhodovací schopnost, poruchy vnímání).

Bylo popsáno zhoršení astmatu, ačkoli kauzální vztah nebyl stanoven.

Není známo: škytavka

Není známo: Serotoninový syndrom

Mohou se objevit abstinenci příznaky podobné těm, které jsou popsány po přerušení užívání opiátů, jako jsou: agitovanost, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky. Další příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány po náhlém přerušení podávání tramadolu, byly: panické záchvaty, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky.

Paracetamol

- Nežádoucí účinky vyvolané paracetamolem jsou vzácné, ale může se objevit přecitlivělost včetně kožní vyrážky. Byly popsány případy krevní dyskrázie včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ale kauzální vztah k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán.

- Existuje několik hlášení, která naznačila možnost vzniku hypoprotrombinemie při současném podávání paracetamolu s látkami typu warfarinu. V jiných studiích protrombinový čas nebyl změněn.

- Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné kožní reakce.

- Poruchy metabolismu a výživy: U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

Léková závislost

Opakované užívání přípravku Maratia, a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Přípravek Maratia obsahuje fixní kombinaci léčivých látek. V případě předávkování se mohou objevit známky a příznaky toxicity tramadolu nebo paracetamolu nebo obou těchto léčivých látek.

Příznaky spojené s předávkováním tramadolem:

V zásadě lze očekávat v případě intoxikace tramadolem příznaky podobné těm, které způsobují ostatní centrálně působící analgetika (opioidy). Mezi ně patří především míoza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a respirační deprese, která může vyústit až v respirační zástavu.

Byla hlášena také serotoninový syndrom.

Příznaky spojené s předávkováním paracetamolem:

Riziko intoxikace hrozí hlavně u malých dětí. V průběhu prvních 24 hodin jsou příznaky předávkování paracetamolem: bledost, nauzea, zvracení, nechutenství a bolesti břicha. Poškození jater se může objevit za 12–48 hodin po podání. Mohou se objevit abnormality metabolismu glukosy a metabolická acidóza. V případě těžké otravy může vést selhání jater k rozvoji encefalopatie, kómatu a smrti. Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou se může rozvinout dokonce i bez těžkého jaterního poškození. Byly popsány případy srdečních arytmií a pankreatitidy. Poškození jater je u dospělých možné po požití 7,5–10 g nebo většího množství paracetamolu. Předpokládá se ireverzibilní vazba nadměrného množství toxických metabolitů (normálně odbourávaných glutathionem, je-li paracetamol užíván v normálních dávkách), na jaterní tkáň.

Záchranná léčba

- Okamžitý převoz na specializované oddělení.
- Udržování respiračních a oběhových funkcí.
- Před zahájením léčby je nutné co nejdříve po předávkování odebrat krev ke stanovení plazmatické koncentrace paracetamolu a tramadolu a k provedení jaterních testů.
- Jaterní testy je nutné provést okamžitě po předávkování a opakovat každých 24 hodin. Obvykle dochází ke zvýšení hladiny jaterních enzymů (ALT, AST), které se normalizují po jednom až dvou týdnech.
- Je nutné vyprázdnit žaludek vyvoláním zvracení (je-li pacient při vědomí) nebo žaludeční laváží.
- Mají být zavedena podpůrná opatření, jako je zajištění volně průchodných dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí; k odvrácení respirační deprese se má použít naloxon; při křečích podat diazepam.
- Odstranění tramadolu ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací je minimální. Proto samotná léčba akutní intoxikace přípravkem Maratia pomocí hemodialýzy nebo hemofiltrace není k detoxikaci vhodná.

Ke zvládnutí předávkování paracetamolem je základním předpokladem okamžitá léčba. I v případě, kdy nejsou přítomny klinicky signifikantní časné příznaky, pacient musí být co nejrychleji dopraven do nemocnice k zajištění okamžité lékařské péče. U každého dospělého či dospívajícího, který požil v průběhu posledních 4 hodin 7,5 nebo více gramů paracetamolu nebo u každého dítěte, které požilo ≥ 150 mg/kg paracetamolu v posledních 4 hodinách, musí být provedena žaludeční laváž. Koncentrace paracetamolu v krvi má být změřena za více než 4 hodiny od předávkování, aby bylo možné vyhodnotit riziko rozvoje poškození jater (za použití nomogramu pro předávkování paracetamolem). Může být nezbytné perorální podání methioninu nebo i.v. podání N-acetylcysteinu (NAC), které při podání nejpozději do 48 hodin od předávkování může mít příznivý efekt. Intravenózní podání NAC je nejúčinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování. Nicméně se NAC musí podat i v případě, že léčba začne později než za 8 hodin od předávkování, a podávání musí pokračovat po celou dobu léčby. Léčba NAC musí být zahájena okamžitě při podezření na masivní předávkování. Musí být rovněž dostupná podpůrná opatření.

Bez ohledu na množství požitého paracetamolu musí být perorální nebo i.v. léčba antidotem paracetamolu, N-acetyl cysteinem, zahájena co nejdříve, nejlépe v průběhu 8 hodin od předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky, ATC kód: N02AJ13.

Analgetika

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Tramadol je čistý neselektivní agonista μ , δ a κ opioidových receptorů, s vyšší afinitou k receptorům μ . Jiné mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a posílení uvolňování serotoninu. Tramadol má také antitusický efekt. Na rozdíl od morfinu nemá žádný tlumivý účinek na dýchání v širokém rozpětí terapeutických dávek. Stejně tak nemění gastrointestinální motilitu. Kardiovaskulární účinky jsou obecně slabé. Účinnost tramadolu se uvádí mezi 1/10 a 1/6 účinku morfinu.

Přesný mechanismus analgetických vlastností paracetamolu není znám, pravděpodobně zahrnuje centrální a periferní účinky.

Kombinace tramadol/paracetamol je zařazena podle hodnocení WHO mezi analgetika II. stupně a má být užívána podle doporučení lékaře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol je podáván ve formě racemické směsi a obě formy tramadolu [+] a [-] i jeho metabolitu M1 jsou prokazatelné v krvi. Ačkoli se tramadol po aplikaci rychle vstřebává, jeho absorpce je pomalejší (a jeho biologický poločas delší) než u paracetamolu.

Po jednorázovém perorálním podání tablety tramadol/paracetamol jsou maximální plazmatické koncentrace 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol /(-)-tramadol] a 4,2 μ g/ml (paracetamol) dosaženy za 1,8 hodiny [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a za 0,9 hodiny (paracetamol). Střední eliminační poločasy $t_{1/2}$ jsou 5,1/4,7 hodin [(+)-tramadol /(-)-tramadol] a 2,5 hodiny (paracetamol).

Ve farmakokinetických studiích s jednorázovým i opakovaným perorálním podáním tramadolu/paracetamolu 37,5 mg/325 mg zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny kinetických parametrů jednotlivých léčivých látek ve srovnání s použitím léčivých látek samostatně.

Absorpce:

Po perorálním podání se racemický tramadol rychle a téměř úplně vstřebá. Střední absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 100 mg je přibližně 75 %. Při opakovaném podání biologická dostupnost stoupá a dosahuje přibližně 90 %.

Po podání tramadolu/paracetamolu je perorální absorpce paracetamolu rychlá a téměř úplná a odehrává se převážně v tenkém střevě. Maximální plazmatické koncentrace paracetamolu je dosaženo během 1 hodiny a není ovlivněna současným podáním tramadolu.

Perorální podání tramadolu/paracetamolu současně s jídlem neovlivňuje signifikantně maximální plazmatickou koncentraci nebo rozsah absorpce ani tramadolu, ani paracetamolu, tudíž přípravek Maratia může být podáván nezávisle na jídle.

Distribuce:

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ litrů). Na proteiny plazmy se váže asi 20 %. Zdá se, že paracetamol je široce distribuován do tkání s výjimkou tkáně tukové. Jeho distribuční objem je přibližně 0,9 l/kg. Relativně malá část (přibližně 20 %) paracetamolu je vázána na bílkoviny plazmy.

Biotransformace:

Tramadol je po perorálním podání extenzivně metabolizován. Přibližně 30 % dávky je v nezměněném stavu vyloučeno močí, zatímco 60 % se vylučuje ve formě metabolitů.

Tramadol je metabolizován O-demethylací (katalyzátorem je enzym CYP2D6) na M1 metabolity, a N-demethylací (katalyzátor je enzym CYP3A) na M2 metabolity. M1 je poté metabolizován N-demethylací a konjugací s glukuronovou kyselinou. Eliminační poločas metabolitu M1 je 7 hodin. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti, které jsou silnější než u původního léku. Plazmatické koncentrace metabolitu M1 jsou několikrát nižší než koncentrace tramadolu a jejich podíl na klinickém účinku se pravděpodobně opakovaným podáním nemění.

Paracetamol je metabolizován hlavně v játrech prostřednictvím dvou základních jaterních metabolických cest: glukuronidací a konjugací se sulfátem. Posledně jmenovaná může být rychle saturována při dávkách překračujících terapeutické. Malá část (méně než 4 %) je metabolizována cytochromem P450 na aktivní metabolit (N-acetyl benzochinamid), který je za normálních podmínek rychle detoxikován glutathionem a vyloučen do moči po konjugaci s cysteinem a merkapturovou kyselinou. Avšak v případě masivního předávkování je množství tohoto metabolitu zvýšeno.

Eliminace:

Tramadol a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. Poločas paracetamolu je u dospělých přibližně 2–3 hodiny. Kratší je u dětí a lehce prodloužený u novorozenců a u pacientů s cirhózou. Paracetamol je hlavně eliminován tvorbou glukuronidových a sulfátových konjugátů, která závisí na výši dávky. Méně než 9 % paracetamolu je vyloučeno v nezměněné formě močí. Při nedostatečnosti ledvin je poločas obou složek prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

K vyhodnocení karcinogenních a mutagenních účinků a vlivu na fertilitu nebyly pro fixní kombinaci (tramadol/paracetamol) provedeny žádné specifické preklinické studie.

U mláďat potkanů, kterým byla perorálně podávána fixní kombinace tramadol/paracetamol, nebyly zaznamenány žádné teratogenní účinky vztahující se k přípravku.

Kombinace tramadol/paracetamol se ukázala být toxická pro embryo a plod u potkanů při dávce toxické pro samici (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3násobku maximální dávky u člověka. Teratogenní účinek při této dávce nebyl pozorován. Embryonální a fetální toxicita se projevuje nižší hmotností plodu a zvýšeným výskytem nadpočetných žeber. Nižší dávky, méně toxické pro samici (10/87 a 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nebyly provázeny embryonální a fetální toxicitou.

Výsledky klasických testů mutagenity neprokázaly možné riziko genotoxicity u člověka při užívání tramadolu.

Podle výsledků testů karcinogenity nelze usuzovat na možné riziko podávání tramadolu u lidí.

Studie velmi vysokých dávek na zvířatech ukazují, že tramadol v dávkách toxických pro samici měl vliv na organogenezi, osifikaci a neonatální mortalitu. Fertilita, reprodukční schopnost a vývoj potomků nebyly ovlivněny. Tramadol prostupuje placentou. Fertilita samců ani samic nebyla ovlivněna.

Doplňující studie neprokázaly v terapeutických (tj. netoxických) dávkách žádný signifikantní genotoxický účinek paracetamolu.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neprokázaly žádné signifikantní

karcinogenní účinky paracetamolu podávaného v dávkách, které nejsou hepatotoxické.

Studie na zvířatech a zkušenosti získané u lidí neprokázaly do současné doby jakékoli důkazy o reprodukční toxicitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Povidon 25

Sodná sůl kroskarmelosy

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 40, 50, 60 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

65/253/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 05. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 01. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 3. 2025