

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramylpa 37,5 mg/325 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 37,5 mg a paracetamolium 325 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá podlouhlá bikonvexní potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tramylpa se indikuje u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a vyšším k symptomatické léčbě středně silných až silných bolestí.

Použití přípravku Tramylpa by mělo být vyhrazeno pouze pro pacienty se středně silnými až silnými bolestmi, které se nezmírňují podáváním periferních analgetik a vyžadují kombinaci tramadol hydrochloridu a paracetamolu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití přípravku Tramylpa by mělo být omezeno pouze pro pacienty, u nichž středně silná až silná bolest ospravedlňuje podání kombinace tramadol hydrochloridu a paracetamolu.

Dávku je třeba upravit podle intenzity bolestí a sensitivity jednotlivých pacientů. Obecně by měla být zvolena nejnižší účinná dávka pro analgezií. Celková denní dávka 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadol hydrochloridu a 2600 mg paracetamolu) nesmí být překročena. Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Dospělí a dospívající (od 12 let):

Doporučuje se počáteční dávka dvou potahovaných tablet přípravku Tramylpa (odpovídá 75 mg tramadol hydrochloridu a 650 mg paracetamolu). Podle potřeby je možno tuto dávku zvýšit, nemá však

být vyšší než 8 potahovaných tablet (což představuje 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu) za den. Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Ze žádného důvodu se Tramylpa nemá užívat déle, než je naprosto nezbytné (viz bod 4.4).

Je-li vzhledem k charakteru a závažnosti onemocnění nutné opakovaná nebo dlouhodobá léčba přípravkem Tramylpa, je zapotřebí pacienta pečlivě pravidelně sledovat (pokud možno včetně dočasného přerušování léčby), aby bylo možné posoudit, zda je ještě nutné v léčbě pokračovat.

Starší pacienti:

Úprava dávky není obvykle u pacientů bez klinicky manifestní jaterní nebo renální insuficience ve věku 75 let nutná. U starších pacientů nad 75 let může být eliminace prodloužena. Proto, pokud je to nutné, je třeba prodloužit dávkovací interval s ohledem na potřeby pacienta.

Porucha funkce ledvin/dialýza:

U pacientů s poruchou funkce ledvin je zpožděna eliminace tramadolu. U těchto pacientů by mělo být pečlivě zváženo prodloužení dávkovacích intervalů s ohledem na potřeby pacienta.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) se užívání přípravku Tramylpa nedoporučuje.

Porucha funkce jater

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 Tramylpa podáván pacientům s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

Pediatrická populace:

Účinnost a bezpečnost přípravku Tramylpa u dětí mladších 12 let nebyla stanovena; proto se u této skupiny pacientů užívání přípravku nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se musí polykat vcelku a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nesmějí lámat ani kousat.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Tramylpa má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plán 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 abstinčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, paracetamol nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidy nebo psychotropními látkami.
- Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo během 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5) těžká porucha jater.
- Epilepsie nekontrolovaná léčbou (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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.

Upozornění

- U dospělých a dospívajících starších 12 let nesmí být překročena maximální denní dávka 8 potahovaných tablet přípravku Tramylpa. Aby nedošlo k neúmyslnému předávkování, je třeba pacienty poučit, že nesmějí doporučenou dávku překročit a že bez porady s lékařem nesmějí souběžně užívat žádný další lék obsahující paracetamol (včetně volně dostupných léčivých přípravků) nebo tramadol hydrochlorid.
- 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 podvýživou 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 sledování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.
- Při závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) se tramadol/paracetamol nedoporučuje.
- Pacienti se závažnou poruchou funkce jater by neměli tramadol/paracetamol užívat (viz bod 4.3). U pacientů s necirhotickým alkoholickým jaterním onemocněním je vyšší nebezpečí předávkování paracetamolem. V případech středně těžké poruchy funkce jater je třeba pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu.
- U osob se závažnou respirační insuficiencí se tramadol/paracetamol nedoporučuje.
- U pacientů závislých na opioidech není tramadol vhodný (indikován) jako substituční léčba.

Tramadol je sice agonista opioidů, nepotlačuje však abstinenční příznaky po vysazení morfinu.

- Byly hlášeny konvulze u pacientů léčených tramadol hydrochloridem, kteří jsou náchylní ke křečím, nebo při užívání jiných léků, snižujících práh ke vzniku křečí, zvláště inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik. Léčení epileptici nebo pacienti se sklonem ke křečím by neměli být léčeni tramadolem/paracetamolem, pokud to není nezbytně nutné. Konvulze byly popsány u pacientů užívajících tramadol hydrochlorid v doporučených dávkách. Riziko se může zvýšit, překročí-li dávky tramadolu doporučenou horní hranici dávky.
- Současné užívání opioidových agonistů-antagonistů (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Tramylpa a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Tramylpa současně se sedativy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

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	3,4–6,5 %
asijská	1,2–2 %
kavkazská	3,6–6,5 %
řecká	6,0 %
maďarská	1,9 %
severoevropská	1–2 %

Poruchy dýchání ve spánku

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

Nedostatečnost nadledvin

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

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

Pokud u pacienta již léčba tramadolem není nutná, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinčním příznakům.

U pacientů s kranialním traumatem, pacientů náchylných ke křečím, pacientů s poruchou žlučového traktu, pacientů ve stavu šoku, pacientů, u nichž došlo z neznámých důvodů ke změně stavu vědomí, pacientů s obtížemi ovlivňujícími respirační centrum nebo respirační funkci a u pacientů se zvýšeným nitrolebním tlakem je třeba podávat tramadol/paracetamol s opatrností.

U některých pacientů může předávkování paracetamolem přivodit toxické poškození jater.

Abstinční příznaky, podobné těm při vysazení opioidů, se mohou vyskytnout i při terapeutických dávkách a po krátkodobé léčbě (viz bod 4.8). Abstinčním příznakům se lze vyhnout postupným snižováním dávky při vysazování přípravku, zejména po delším období léčby.

V jedné studii bylo zjištěno, že užívání tramadol hydrochloridu v kombinaci s enfluranem a oxidem dusným při celkové anestezii zvyšuje možnost nabytí vědomí během operace. Dokud nebudou známy další informace, je třeba se při lehké povrchové anestezii užívání tramadol hydrochloridu vyhýbat.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Tramylpa, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Tramylpa může vést k poruše z užívání opioidů. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Tramylpa 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 Tramylpa 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 známkách 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 současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

Přípravek Tramylpa obsahuje sodík

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

Je kontraindikováno užívání souběžně s těmito látkami:

- Neselektivní inhibitory MAO
Riziko serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, a dokonce až kóma.
- Selektivní inhibitory MAO-A
Extrapolace z neselektivních inhibitorů MAO.
Riziko serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, a dokonce až kóma.
- Selektivní inhibitory MAO-B
Symptomy centrální excitace podobné jako u serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, a dokonce až kóma.

Pokud byl pacient donedávna léčen inhibitory MAO, je třeba mezi zahájením léčby tramadolem a ukončením léčby MAO ponechat dvoutýdenní prodlevu.

Nedoporučuje se užívání souběžně s těmito látkami:

- Alkohol
Alkohol zvyšuje sedativní účinek opioidních analgetik.
Snížení pozornosti může být nebezpečné při řízení vozidel a obsluze strojů.
Je třeba, aby se pacienti vyvarovali požívání alkoholických nápojů a užívání léčivých přípravků, které alkohol obsahují.
- Karbamazepin a další induktory enzymů
Riziko snížení účinnosti a zkrácení doby účinku v důsledku snížené koncentrace tramadolu v plazmě.
- Agonisté/antagonisté opioidů (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)

Snížení analgetického účinku kompetitivní blokádou receptorů s rizikem vzniku abstinenčního syndromu.

Současné užívání s dalšími látkami, které je nutné zvážit:

- Tramadol může způsobovat křeče a může také zvyšovat potenciál selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a jiných léčivých přípravků (jako je bupropion, mirtazapin a THC), které snižují práh pro vznik křečí.
- 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).
- Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:
Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).
- Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).
- Ostatní látky působící tlumivě na centrální nervovou soustavu, jako jsou další deriváty opioidů (včetně antitusik a léčivých přípravků k substituční terapii), barbituráty, další anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen.
- Současné užívání přípravku Tramylpa s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

Tyto léky mohou prohloubit centrální útlum. Poruchy bdělosti mohou být nebezpečné při řízení vozidel a obsluze strojů.

- Je-li tramadol/paracetamol podáván současně s látkami warfarinového typu, jsou vhodná pravidelná vyšetření protrombinového času z důvodu jeho možného prodloužení.
- Jiné látky, známé jako inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a erythromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demetylace) a také pravděpodobně metabolismus aktivních O-demetylovaných metabolitů. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.

Metoklopramid nebo domperidon můžou zvyšovat rychlost absorpce paracetamolu. Cholestyramin může absorpci snižovat.

V omezeném množství studií zvyšovalo pre- a pooperační podání antiemetika 5-HT₃ antagonisty ondansetronu potřebu tramadol hydrochloridu u pacientů s pooperační bolestí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož tramadol/paracetamol je fixní kombinace léčivých látek obsahující tramadol hydrochlorid, proto se nemá během těhotenství užívat.

Informace vztahující se k paracetamolu

Velké množství informací u těhotných žen ukazuje, že paracetamol nevykazuje malformační nebo fetoneonatalní toxicitu. Paracetamol může být používán během těhotenství dle klinické potřeby, ale má být užíván v nejnižší účinné dávce, po co nejkratší dobu a s nejnižší možnou frekvencí.

Informace vztahující se k tramadol hydrochloridu

Tramadol hydrochlorid se nemá v těhotenství užívat, protože není k dispozici dostatečné množství důkazů o bezpečnosti užívání tramadol hydrochloridu u těhotných žen. Tramadol hydrochlorid podávaný před porodem nebo v jeho průběhu nemá vliv na kontraktilitu dělohy. U novorozenců může způsobovat změny dechové frekvence, které však nejsou obvykle klinicky významné. Dlouhodobé užívání v těhotenství může u novorozenců po porodu v důsledku vzniku návyku vést k abstinčním příznakům.

Kojení

Jelikož tramadol/paracetamol je fixní kombinace léčivých látek obsahující tramadol hydrochlorid, proto se nemá v období kojení užívat.

Informace vztahující se k paracetamolu

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, jeho množství však není klinicky významné. Podle dostupných publikovaných dat nepředstavuje u žen, které užívají léky obsahující samotný paracetamol, kojení kontraindikaci.

Informace vztahující se k tramadol hydrochloridu

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užití 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 užití 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

Post-marketingový průzkum nenaznačuje žádný vliv tramadolu na fertilitu.

Studie prováděné na zvířatech neprokázaly žádný vliv tramadolu na fertilitu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na vliv kombinace tramadolu a paracetamolu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol hydrochlorid může vyvolávat ospalost nebo závratě, tento účinek se může zesilovat působením alkoholu nebo jiných léčiv tlumících CNS. Pokud se u pacienta tyto účinky objeví, nesmí pacient řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky zaznamenanými v klinických studiích s kombinací paracetamolu a tramadolu byly nauzea, závratě a ospalost; ty byly pozorovány u více než 10 % pacientů.

Ke klasifikaci četnosti výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	hypoglykémie
Psychiatrické poruchy	
Časté	stavy zmatenosti, změny nálady (úzkost, nervozita, euforie), poruchy spánku
Méně časté	deprese, halucinace, noční můry
Vzácné	léková závislost, delirium
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	závratě, somnolence
Časté	bolest hlavy, třes
Méně časté	mimovolní svalové kontrakce, parestézie, amnézie
Vzácné	ataxie, konvulze, synkopa, poruchy řeči
Není známo	serotoninový syndrom
Poruchy oka	
Vzácné	rozmazané vidění, mióza, mydriáza
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	tinnitus
Srdeční poruchy	
Méně časté	palpitace, tachykardie, arytmie
Cévní poruchy	
Méně časté	hypertenze, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	dyspnoe
Není známo	škytavka
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	nauzea
Časté	zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolest břicha, dyspepsie, flatulence
Méně časté	dysfagie, melena
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, bolest na hrudi
Vyšetření	
Méně časté	vzestup jaterních transamináz

Postmarketingové sledování	
Psychiatrické poruchy	
Velmi vzácné	zneužívání

Následující nežádoucí účinky nebyly v klinických studiích pozorovány, ale je známo, že se v souvislosti s podáváním tramadolu nebo paracetamolu vyskytují:

Tramadol

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Postmarketingové sledování tramadolu odhalilo vzácné případy změny účinku warfarinu, včetně prodloužení protrombinového času
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Alergické reakce s respiračními symptomy (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné	Změny chutě k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Velmi vzácné	Po náhlém vysazení tramadolu byly pozorovány následující symptomy: panické ataky, těžká úzkost, halucinace, parestezie, tinnitus a neobvyklé symptomy CNS
Není známo	Mohou se objevit další abstinční příznaky, podobné jako u opioidů po přerušení léčby: agitovanost, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkineze, tremor a gastrointestinální symptomy. Po podání tramadolu se mohou objevit nežádoucí psychické účinky s individuálními rozdíly v intenzitě a povaze (v závislosti na osobnosti a délce léčby). Tyto účinky zahrnují: změny nálady (obvykle euforie, někdy dysforie), změny aktivity (obvykle suprese, někdy zvýšení) a změny v kognitivní a senzorické kapacitě (např. rozhodovací jednání, poruchy vnímání)
Srdeční poruchy	
Není známo	Posturální hypotenze, bradykardie, kolaps
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné	Respirační deprese
Není známo	Byly zaznamenány případy exacerbace astmatu, kauzální

	vztah k léčivu však nebyl zjištěn
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Vzácné	Motorická slabost

Paracetamol

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Byly zaznamenány případy krevní dyskrázie, včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ale kauzální vztah k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán. Podle několika studií může paracetamol podávaný společně s látkami typu warfarinu způsobovat hypoprotrombinemii. Podle jiných studií se však protrombinový čas nemění
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Může se však projevit hypersenzitivita, včetně kožní vyrážky
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou, byly hlášeny případy pyroglutamové acidózy (PGA), pokud se paracetamol užívá samostatně nebo při současné léčbě flukloxacilinem, zejména u pacientů s rizikovými faktory a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.4 a 4.5).
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi vzácné	Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných kožních reakcí

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

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 Tramylpa, 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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Tramylpa je fixní kombinace léčivých látek. V případě předávkování se mohou projevit známky a symptomy toxicity tramadol hydrochloridu nebo paracetamolu, popřípadě obou těchto léčivých látek.

Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Symptomy předávkování tramadol hydrochloridem:

V zásadě lze při intoxikaci tramadol hydrochloridem očekávat stejné symptomy, jaké se projevují u ostatních centrálně působících analgetik (opioidů). Mezi tyto příznaky patří zejména mióza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a respirační deprese, která může vyústit až v zástavu dechu.

Symptomy předávkování paracetamolem:

Předávkování je nebezpečné, u malých dětí. Symptomy předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin zahrnují bledost, nauzea, zvracení, anorexii a bolesti břicha. Během 12 až 48 hodin po požití paracetamolu může dojít k poškození jater. Může dojít ke změnám metabolismu glukózy a k metabolické acidóze. Při těžké intoxikaci může selhání jater vést k rozvoji encefalopatie, kómatu a smrti. I když nedojde k závažnému poškození jater, může se rozvinout akutní selhání ledvin s tubulární nekrózou. Byly také zaznamenány případy srdeční arytmie 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.

Urgentní léčba:

- okamžitý převoz na specializované oddělení;
- udržování respiračních a oběhových funkcí;
- před zahájením léčby je nutné co nejdříve po předávkování odebrat krev ke stanovení koncentrace paracetamolu a tramadol hydrochloridu v plazmě a k provedení jaterních testů;
- jaterní testy je nutné provést na počátku (po předávkování) a následně je opakovat vždy po 24 hodinách. Obvykle se zjistí zvýšení hladiny jaterních enzymů (AST, ALT), které se po jednom až dvou týdnech vrací k normálním hodnotám;
- je třeba vyprázdnit žaludek, a to buď dráždivým vyvoláním zvracení, pokud je pacient při vědomí, nebo gastrickou laváží;
- je třeba zahájit podpůrná opatření, jako je zajištění průchodnosti dýchacích cest a udržování kardiovaskulární funkce; k nápravě respiračních depresí podat naloxon; při křečích podat diazepam.
- hemodialýzou nebo hemofiltrací se tramadol hydrochlorid eliminuje z krve jen minimálně. Proto léčba akutní intoxikace tramadolem/paracetamolem pomocí hemodialýzy nebo hemofiltrace není k detoxikaci vhodná.

Okamžitá léčba je při předávkování paracetamolem nezbytná. I v případě, kdy nejsou přítomny

klinicky signifikantní časné příznaky, je třeba pacienta neprodleně dopravit do nemocnice, k zajištění okamžité lékařské péče. Pokud dospělý nebo dospívající požil zhruba 7,5 g paracetamolu nebo více v průběhu posledních 4 hodin nebo u kteréhokoli dítěte, které požilo během předchozích 4 hodin ≥ 150 mg/kg paracetamolu, je třeba provést gastrickou laváž. Za více než 4 hodiny po předávkování je třeba změřit koncentraci paracetamolu v krvi, aby bylo možno vyhodnotit (za použití nomogramu předávkování paracetamolem) riziko rozvoje poškození jater. Může být zapotřebí podat perorálně methionin nebo intravenózně N-acetylcystein (NAC), který může mít do 48 hodin od předávkování příznivý účinek. Intravenózní podání NAC je účinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování. Nicméně se NAC má aplikovat i v případě, že od předávkování již uplynula doba delší než 8 hodin, a v aplikaci je třeba pokračovat po celou dobu léčby. Pokud je podezření, že předávkování bylo značné, je třeba léčbu pomocí NAC zahájit okamžitě. Musejí být dostupná všeobecná podpurná opatření.

Bez ohledu na to, jaké množství paracetamolu postižený požil, je třeba NAC jako antidotum proti paracetamolu podat – ať již perorálně nebo intravenózně – co nejrychleji, pokud možno do 8 hodin od předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky, tramadol a paracetamol

ATC kód: N02AJ13

Mechanismus účinku

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Tramadol je čistý neselektivní agonista μ , δ a κ opioidových receptorů, s vyšší afinitou k μ receptorům. Dále k jeho analgetickému účinku přispívá inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvýšené uvolňování serotoninu. Tramadol má antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nevykazuje žádný tlumivý účinek na respiraci, a to ani v širokém rozpětí analgetických dávek. Nemá vliv ani na gastrointestinální motilitu. Jeho kardiovaskulární účinky jsou obvykle mírné. Účinnost tramadolu se uvádí mezi 1/10 a 1/6 účinku morfinu.

U paracetamolu není přesný mechanismus analgetických vlastností známý; pravděpodobně zahrnuje centrální i periferní účinky.

V klasifikaci WHO představuje Tramylpa analgetikum 2. stupně a podává se podle doporučení lékaře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol je podáván ve formě racemické směsi, přičemž v krvi je detekována [-] i [+] forma tramadolu i jeho metabolitu M1. Tramadol je po podání absorbován rychle, nicméně je jeho absorpce pomalejší (a poločas delší) než u paracetamolu.

Po jednorázovém perorálním podání potahované tablety obsahující tramadol+paracetamol (37,5 mg + 325 mg) je dosaženo maximální plazmatické koncentrace 64,3/55,5 ng/ml [(+)/- tramadol/(-) - tramadol] a maximální plazmatické koncentrace 4,2 μ g/ml (paracetamol) za 1,8 hodiny u [(+)/-

tramadol/(-)-tramadol] respektive za 0,9 hodiny (paracetamolu). Střední eliminační poločasy $t_{1/2}$ jsou 5,1/4,7 hodin u [(+) – tramadol /(-) – tramadol] a 2,5 hodiny (paracetamol).

V rámci farmakokinetických studií na zdravých dobrovolnících nebyly po jednorázovém ani opakovaném perorálním podání tramadolu/paracetamolu pozorovány žádné klinicky významné změny kinetických parametrů obou léčivých látek v porovnání s podáním každé z těchto látek samostatně.

Absorpce

Racemický tramadol je po perorálním podání absorbován rychle a téměř úplně. Střední absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 100 mg činí přibližně 75 %, po opakovaném podání stoupá a dosahuje přibližně 90 %.

Pokud jde o paracetamol, je po podání tramadolu/paracetamolu jeho perorální absorpce rychlá a téměř úplná a probíhá hlavně v tenkém střevě. Maximální koncentrace paracetamolu v plazmě je dosaženo během 1 hodiny, přičemž současné podání s tramadolem na ni nemá vliv.

Perorální podání tramadolu/paracetamolu s jídlem nemá na koncentraci tramadolu nebo paracetamolu v plazmě ani na jejich absorpci žádný významný vliv; proto se může přípravek podávat nezávisle na jídle.

Distribuce

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Na proteiny v plazmě se váže zhruba z 20 %.

Paracetamol je v široké míře distribuován do většiny tělních tkání mimo tukové tkáň. Jeho zdánlivý distribuční objem činí přibližně 0,9 l/kg. Relativně malý podíl paracetamolu (~20 %) se váže na proteiny v plazmě.

Biotransformace

Tramadol je po perorálním podání extenzivně metabolizován. Zhruba 30 % dávky je v nezměněné formě vyloučeno v moči, kdežto 60 % dávky je vyloučeno ve formě metabolitů.

Tramadol je metabolizován O-demetylací katalyzovanou enzymem CYP2D6 na metabolit M1 a N-demetylací katalyzovanou enzymem CYP3A na metabolit M2. Metabolit M1 je pak dále metabolizován N-demetylací a konjugací s kyselinou glukuronovou. Eliminační poločas metabolitu M1 z plazmy je 7 hodin. Tento metabolit má analgetické účinky, které jsou silnější než u původního léčiva. Koncentrace metabolitu M1 v plazmě jsou několikrát nižší než koncentrace vlastního tramadolu a je nepravděpodobné, že by se klinický účinek po opakovaném podávání změnil.

Paracetamol je metabolizován zejména v játrech, a to dvěma hlavními cestami: glukuronidací a konjugací se sulfátem. Druhá z obou cest se při dávkách vyšších, než terapeutických může rychle saturovat. Malý podíl (menší než 4 %) je metabolizován cytochromem P450 na aktivní meziprodukt N-acetylbenzochinonimin, který je za normálních podmínek užívání rychle detoxikován redukováním glutathionem a po konjugaci s cysteinem a merkapturovou kyselinou vyloučen s močí. Při značném předávkování je ovšem množství tohoto metabolitu zvýšené.

Eliminace

Tramadol a jeho metabolity jsou vylučovány hlavně ledvinami. Eliminační poločas paracetamolu činí

u dospělých zhruba 2 – 3 hodiny; u dětí je kratší a u novorozenců a pacientů s cirhózou je mírně prodloužený. Paracetamol je vylučován zejména tvorbou glukuronidových a sulfátových konjugovaných derivátů, a to v závislosti na dávce. Z méně než 9 % je vyloučen v nezměněné formě s močí. Při ledvinové nedostatečnosti se poločas obou složek prodlužuje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U této fixní kombinace tramadolu a paracetamolu nebyla provedena žádná předklinická studie k vyhodnocení jejich karcinogenních nebo mutagenních účinků či vlivu na plodnost.

U potomstva potkanů, jimž byla kombinace obou látek podávána perorálně, nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, které by bylo možno považovat za důsledek podávání kombinace tramadolu/paracetamolu.

U potkanů, jimž byly podány dávky toxické pro samici (50/434 mg/kg tramadolu/paracetamolu), tedy 8,3násobek maximálních terapeutických dávek pro člověka, byly zjištěny embryotoxické a fetotoxické účinky. Teratogenní účinky nebyly ani při této dávce pozorovány. Embryotoxicita a fetotoxicita se projevuje sníženou fetální hmotností a nárůstem přespočetných žeber. Nižší dávky, méně toxické pro samici (10/87 a 25/217 mg/kg tramadolu/paracetamolu), neměly na embryo ani na plod žádný toxický vliv.

Výsledky standardních testů mutagenity neprokázaly u tramadolu žádné potenciální genotoxické riziko pro člověka.

Výsledky studií karcinogenity neprokázaly žádné potenciální riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech, kterým byly podávány velmi vysoké dávky tramadolu toxické pro matku, byl zjištěn vliv na organogenezi, osifikaci a neonatální mortalitu. Reprodukční schopnost a vývoj potomků ovlivněny nebyly. Tramadol prochází placentou. Fertilita nebyla u samců ani samic ovlivněna.

Rozsáhlé šetření neprokázalo žádný důkaz relevantního genotoxického rizika při podávání paracetamolu v terapeutických (tj. netoxických) dávkách.

U paracetamolu podávaného v nehepatotoxických dávkách neprokázaly dlouhodobé studie na potkanech a myších žádné relevantní tumorigenní účinky.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Předbobtnalý škrob

Kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrytalická celulóza (Avicel PH 102)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.

PVC-PVdC/Al blistry

PVC/Al blistry

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

65/071/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 1. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 1. 2025