

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Delanxara 75 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg tramadol-hydrochloridu a 25 mg dexketoprofenu (ve formě dexketoprofen-trometamolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Bílé nebo téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety s označením K na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně tablety. Rozměry tablety: přibližně 13×8 mm.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická krátkodobá léčba středně silné až silné akutní bolesti u dospělých pacientů, u nichž léčba bolesti vyžaduje kombinaci tramadolu a dexketoprofenu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 1 potahovaná tableta (což odpovídá 75 mg tramadol-hydrochloridu a 25 mg dexketoprofenu). Další dávky mohou být užívány dle potřeby s minimálním dávkovacím intervalem 8 hodin. Celková denní dávka nemá překročit 3 potahované tablety denně (což odpovídá 225 mg tramadol-hydrochloridu a 75 mg dexketoprofenu).

Přípravek Delanxara je určen pouze ke krátkodobému použití a léčba tímto přípravkem musí být striktně omezena na dobu trvání symptomů, v žádném případě nemá být delší než 5 dní. Přechod na léčbu jednosložkovým analgetikem má být zvážen vzhledem k intenzitě bolesti a reakci pacienta na léčbu.

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány užíváním nejnižší dávky po co nejkratší dobu potřebnou k potlačení příznaků (viz bod 4.4).

Starší pacienti:

Doporučená počáteční dávka u starších pacientů je 1 potahovaná tableta; další dávky mohou být užívány dle potřeby s minimálním dávkovacím intervalem 8 hodin, nemá být překročena celková denní dávka 2 potahované tablety (což odpovídá 150 mg tramadol-hydrochloridu a 50 mg dexketoprofenu). Dávka může být zvýšena maximálně na 3 potahované tablety denně, jako je doporučeno u běžné populace, ale pouze pokud byla zjištěna dobrá celková snášenlivost léku. K dispozici jsou pouze omezené údaje pro pacienty nad 75 let, proto má být přípravek Delanxara užíván u těchto pacientů s opatrností.

Porucha funkce jater:

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být léčba zahájena nižší dávkou (celková denní dávka 2 potahované tablety přípravku Delanxara) a pacienti mají být pečlivě sledováni.

Pacienti se těžkou poruchou funkce jater nesmí přípravek Delanxara užívat (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60–89 ml/min) má být počáteční dávka snížena na celkovou denní dávku 2 potahované tablety přípravku Delanxara (viz bod 4.4).

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 59 ml/min) nesmí přípravek Delanxara užívat (viz bod 4.3).

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Delanxara u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Data nejsou k dispozici. Proto přípravek Delanxara nemá být podáván dětem a dospívajícím.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Delanxara je třeba zapít dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Užívání léku současně s jídlem zpomaluje jeho vstřebávání (viz bod 5.2), pro rychlejší účinek lze tablety užívat alespoň 30 minut před jídlem.

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Delanxara 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 přípravkem Delanxara nepotřebuje, může být prospěšně snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

V úvahu mají být vzaty i kontraindikace hlášené pro dexketoprofen a tramadol jako jednotlivé látky.

Dexketoprofen nesmí být podáván v následujících případech:

- hypersenzitivita na dexketoprofen, jiná nesteroidní antiflogistika (NSA) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- pacientům, u kterých látky s podobným účinkem (např. kyselina acetylsalicylová nebo jiná NSA) vyvolávají astmatický záchvat, bronchospasmus, akutní rýmu, tvorbu nosních polypů, kopřivku nebo angioneurotický edém;
- při známé fotoalergické nebo fototoxické reakci při léčbě ketoprofenem nebo fibráty;
- pacientům s aktivním peptickým vředem/gastrointestinálním krvácením nebo gastrointestinálním krvácením, vředem nebo perforací v anamnéze;
- pacientům s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace související s předchozí léčbou NSA;
- pacientům s chronickou dyspepsií;
- pacientům s jiným aktivním krvácením nebo poruchou krvácivosti;
- pacientům s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou;
- pacientům s těžkým srdečním selháním;
- pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 59 ml/min);
- pacientům s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh);
- pacientům s hemoragickou diatézou a jinou poruchou srážlivosti krve;
- pacientům se závažnou dehydratací (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu tekutin).

Tramadol nesmí být podáván v následujících případech:

- hypersenzitivita na tramadol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- při akutní intoxikaci alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo psychotropními léčivými přípravky;
- pacientům užívajícím inhibitory MAO nebo pacientům, kteří je užívali během posledních 14 dnů (viz bod 4.5);
- pacientům s epilepsií nedostatečně kontrolovanou léčbou (viz bod 4.4);
- těžké respirační deprese.

Přípravek Delanxara je kontraindikován během těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V úvahu mají být vzaty i zvláštní upozornění a opatření pro dexketoprofen a tramadol jako jednotlivé látky.

Dexketoprofen

U pacientů s alergiemi v anamnéze podávejte s opatrností.

Dexketoprofen nemá být podáván společně s jinými NSA včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (viz bod 4.5).

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu potřebnou k potlačení příznaků (viz bod 4.2 a níže uvedená upozornění týkající se gastrointestinálního traktu a kardiovaskulárního systému).

Gastrointestinální bezpečnost

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSA kdykoli během léčby, s varovnými příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Pokud se u pacienta užívajícího dexketoprofen objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba musí být ukončena.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforací stoupá se zvyšující se dávkou NSA, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob.

Stejně jako u ostatních NSA, je nutné pátrat v anamnéze pacienta po výskytu ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu a zajistit, aby před zahájením léčby dexketoprofenem byla tato onemocnění úplně vyléčena. Pacienti s gastrointestinálními příznaky nebo gastrointestinálním onemocněním v anamnéze mají být sledováni kvůli zažívacím obtížím, především z důvodu krvácení do gastrointestinálního traktu.

NSA musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními onemocněními v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

U těchto pacientů a také u pacientů léčených současně nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jinými léky, které mohou zvyšovat gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), má být zvaženo současné podávání protektivních látek (např. misoprostolu nebo inhibitorů protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště vyššího věku, mají hlásit všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Opatrnost je doporučena u pacientů užívajících současně léky, které mohou zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulancia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Renální bezpečnost

U pacientů s poruchou funkce ledvin se má postupovat opatrně. U těchto pacientů může užívání NSA způsobit zhoršení funkce ledvin, retenci tekutin a otoky. Opatrnost je vyžadována také u pacientů užívajících diuretika nebo u pacientů, u kterých se může rozvinout hypovolemie, protože pak existuje zvýšené riziko nefrotoxicity.

Při léčbě má být zajištěn dostatečný příjem tekutin, aby se zabránilo dehydrataci a s tím možná spojené zvýšené renální toxicitě.

Stejně jako při léčbě jinými NSA může dojít ke zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v plazmě. Léčba může být spojena, stejně jako u jiných inhibitorů syntézy prostaglandinů, s nežádoucími účinky týkající se renálního systému, které mohou mít za následek glomerulonefritidu, intersticiální nefritidu, nekrózu renálních papil, nefrotický syndrom a akutní selhání ledvin.

Jaterní bezpečnost

U pacientů s poruchou funkce jater se má postupovat opatrně. Stejně jako u jiných NSA může dojít k přechodnému mírnému zvýšení některých parametrů funkce jater, a také k významnému zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST nebo SGOT) a alaninaminotransferázy (ALT nebo SGPT). Při významném zvýšení těchto parametrů musí být léčba ukončena.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární bezpečnost

Pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo lehkého až středně těžkého městnavého srdečního selhání je třeba poučit a monitorovat, jelikož ve spojitosti s léčbou NSA byly hlášeny retence tekutin a otoky. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům se srdečním onemocněním v anamnéze, zejména těm, u kterých již byly zaznamenány epizody srdečního selhání, protože existuje zvýšené riziko rozvoje srdečního selhání.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že užívání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a dlouhodobě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo mozkové příhody). Nejsou dostatečné podklady pro vyloučení tohoto rizika u dexketoprofenu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněními periferních arterií a/nebo cerebrovaskulárními onemocněními mají být léčeni dexketoprofenem pouze po pečlivém uvážení. Obdobně má být zváženo zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Všechna neselektivní NSA mohou inhibovat agregaci trombocytů a prodlužovat krvácení prostřednictvím inhibice syntézy prostaglandinů. Proto se užívání dexketoprofenu pacienty, kteří užívají jiné léky ovlivňující hemostázu (např. warfarin nebo jiné kumariny či hepariny), nedoporučuje (viz bod 4.5).

U pacientů léčených dexketoprofenem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom je definován jako kardiovaskulární symptomy vzniklé sekundárně během alergické nebo hypersenzitivní reakce na podkladě vazospasmu koronárních arterií a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSA hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou pacienti nejvíce ohroženi na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Dexketoprofen musí být při prvních známkách výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity vysazen.

Starší pacienti

U starších pacientů je zvýšená četnost nežádoucích reakcí na NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Tito pacienti mají zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

Starší pacienti trpí častěji poruchou funkce ledvin, jater nebo kardiovaskulárního systému (viz bod 4.2).

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Dexketoprofen může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se léčivý přípravek podává ke zmírnění bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Varicella může být výjimečně původcem komplikací závažných kožních infekcí a infekcí měkkých tkání. Přispění NSA ke zhoršení těchto infekcí nelze zatím vyloučit. Proto se při onemocnění varicellou doporučuje vyhnout se užívání dexketoprofenu.

Další informace

Zvláštní opatrnost se vyžaduje u pacientů s:

- vrozenou poruchou metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfyrií),
- dehydratací,
- bezprostředně po rozsáhlém chirurgickém výkonu.

Těžké akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok) byly pozorovány velmi vzácně. Léčba musí být ukončena při prvních známkách těžkých hypersenzitivních reakcí po užití dexketoprofenu. V závislosti na symptomech musí odborný lékař zahájit potřebné léčebné postupy.

Pacienti s astmatem kombinovaným s chronickou rinitidou, chronickou sinusitidou a/nebo nosními polypy jsou více ohroženi alergií na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo NSA než zbytek populace. Podávání tohoto přípravku může vyvolat astmatické záchvaty nebo bronchospasmus, zejména u jedinců alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo NSA (viz bod 4.3).

Dexketoprofen má být podáván opatrně pacientům, kteří mají poruchy krvetvorby, systémový lupus erythematodes nebo smíšené onemocnění pojivové tkáně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Delanxara u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Proto přípravek Delanxara nemá být podáván dětem a dospívajícím.

Tramadol

U závislých pacientů, pacientů s poraněním hlavy, šokem, sníženou úrovní vědomí nejasného původu, poruchou funkce nebo centra dýchání nebo zvýšeným nitrolebním tlakem má být tramadol podáván se zvláštní opatrností.

Přípravek má být podáván s opatrností pacientům citlivým na opioidy.

Při léčbě pacientů s respirační depresí nebo pacientů současně užívajících látky tlumící CNS (viz bod 4.5), nebo pokud je výrazně překročena doporučená dávka (viz bod 4.9), má být postupováno opatrně, protože v takových situacích nelze vyloučit útlum dýchání.

U pacientů užívajících tramadol v doporučených dávkách byly hlášeny konvulze. Riziko může být zvýšeno překročením horní meze pro doporučenou denní dávku tramadolu (400 mg).

Navíc může tramadol zvýšit riziko epileptického záchvatu u pacientů užívajících léčivé přípravky snižující práh pro vznik křečí (viz bod 4.5). Pacienti s epilepsií nebo s náchylností k záchvatům mají být léčeni tramadolem jen za závažných okolností.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Delanxara, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Riziko vzniku OUD může zvýšit vyšší dávka a delší doba léčby opioidy. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Delanxara 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 Delanxara 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.

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

Současné užívání přípravku Delanxara a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Delanxara 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).

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.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobit 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.

Adrenální insuficience

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

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 opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách. Mezi

obecné příznaky opioidní toxicity patří zmatenost, somnolence, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzea, zvracení, zácpa a snížená chuť k jídlu. V závažných případech se může jednat o příznaky cirkulačního a respiračního útlumu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence %
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 %

Pooperační použití u dětí

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný pooperačně 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 pooperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivě 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.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie k vyhodnocení potenciálního dopadu lékové interakce na bezpečnostní profil přípravku Delanxara nebyly provedeny. Nicméně je třeba vzít v úvahu interakce, které byly hlášeny pro dexketoprofen a tramadol jako jednotlivé látky.

Dexketoprofen

Následující interakce se týkají obecně léčby NSA:

Nevhodné kombinace

- Jiná NSA (včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2) včetně vysokých dávek salicylátů (≥ 3 g/den): užívání několika NSA dohromady může zvyšovat synergicky riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení.
- Antikoagulancia: NSA mohou zvyšovat účinek antikoagulancií, např. warfarinu, příčinou je vysoká vazba dexketoprofenu na plasmatické bílkoviny a inhibice funkce trombocytů a poškození gastroduodenální sliznice. Pokud se nelze této kombinaci vyhnout, má být pečlivě sledován klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.
- Hepariny: zvýšené riziko krvácení (jako důsledek inhibice funkce trombocytů a poškození gastroduodenální sliznice). Pokud se nelze této kombinaci vyhnout, má být pečlivě sledován klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.
- Kortikoidy: zvyšují riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení.
- Lithium (popsáno u několika NSA): NSA zvyšují hladinu lithia v krvi, která tak může dosáhnout toxických hodnot (snížené vylučování lithia ledvinami). Proto je nutné tento parametr sledovat při zahajování, úpravě i ukončování léčby dexketoprofenem.

- Methotrexát ve vysokých dávkách 15 mg/týden nebo více: zvýšení hematologické toxicity methotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance způsobeného obecně NSA
- Hydantoiny (včetně fenytoinu) a sulfonamidy: mohou být zvýšeny toxické účinky těchto látek.

Kombinace vyžadující opatrnost:

- Diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), aminoglykosidová antibiotika a antagonisté angiotensinu II: dexketoprofen může snižovat účinek diuretik a antihypertenziv. U některých pacientů s oslabenými funkcemi ledvin (např. dehydratovaných pacientů nebo starších lidí s poruchou funkce ledvin) může současné podávání látek, které inhibují cyklooxygenázu a ACE inhibitorů, antagonistů angiotensinu II nebo aminoglykosidových antibiotik, vyústit v další zhoršení funkcí ledvin, které je obvykle reverzibilní. V případě kombinované preskripce diuretik a dexketoprofenu je nezbytné ujistit se, že pacient je dostatečně hydratován, a funkce ledvin při zahájení léčby a poté v pravidelných intervalech sledovat. Současné podávání dexketoprofenu s kalium-šetrícími diuretiky může vést k hyperkalemii. Je nutné sledování koncentrace draslíku v krvi. (viz bod 4.4).
- Methotrexát užívaný v dávkách nižších než 15 mg/týden: zvýšená hematologická toxicita methotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance způsobeného NSA. Při této kombinaci je nutné v prvních týdnech léčby týdně sledovat krevní obraz. Zvýšený dohled je nutný nejen u pacientů s mírně poškozenou funkcí ledvin, ale i u starších lidí.
- Pentoxifylin: zvýšené riziko krvácení. Je nutné častější sledování klinického stavu a kontrola krvácivosti.
- Zidovudin: riziko zvýšené toxicity v červené krevní řadě působením na retikulocyty, závažná anemie vyskytující se týden po zahájení terapie NSA. Kontrola kompletního krevního obrazu a počtu retikulocytů je nutná během prvního až druhého týdne po zahájení léčby NSA.
- Deriváty sulfonfylmočoviny: NSA mohou zvyšovat hypoglykemický účinek derivátů sulfonfylmočoviny, a to vytěsňováním z vazebných míst na plasmatických proteinech.

Kombinace, které je nutné brát v úvahu:

- Betablokátory: léčba NSA může snižovat jejich antihypertenzní působení v důsledku inhibice syntézy prostaglandinů
- Cyklosporin a takrolimus: NSA mohou zvyšovat nefrotoxicitu skrze účinky zprostředkované prostaglandiny v ledvinách. V průběhu kombinované léčby je nutné sledovat funkce ledvin.
- Trombolytika: zvýšené riziko krvácení
- Antiagregancia a SSRI: zvyšují riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4)
- Probenecid: koncentrace dexketoprofenu v plasmě může být zvýšena; tato interakce může být způsobena inhibicí renální tubulární sekrece a konjugací s kyselinou glukuronovou a vyžaduje úpravu dávky dexketoprofenu.
- Kardioglykosidy: NSA mohou zvyšovat koncentrace kardioglykosidů v plasmě
- Mifepriston: vzhledem k teoretickému riziku změny účinnosti mifepristonu inhibitory syntézy prostaglandinů se nemají NSA užívat 8–12 dnů po podání mifepristonu. Omezené důkazy prokazují, že podání NSA ve stejný den, jako je podán prostaglandin, neovlivňuje účinek mifepristonu nebo prostaglandinu na zranění hrdla nebo kontraktilitu dělohy a nesnižuje účinnost lékařského ukončení těhotenství.
- Chinolonová antibiotika: z údajů získaných u zvířat vyplývá, že vysoké dávky chinolonů v kombinaci s NSA mohou zvyšovat riziko vzniku konvulzí.
- Tenofovir: současné užívání s NSA může vést ke zvýšení kreatininu a dusíku močoviny v plasmě. Renální funkce mají být monitorovány kvůli kontrole synergického vlivu na ledvinné funkce
- Deferasirox: současné užívání s NSA může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity. Pokud je deferasirox kombinován s těmito léky, je nutné pečlivé klinické sledování.
- Pemetrexed: současné použití s NSA může snížit eliminaci pemetrexedu, proto při podávání vyšších dávek NSA má být postupováno opatrně. Je třeba se vyhnout současnému užívání pemetrexedu s NSA u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 45–79 ml/min) dva dny před a dva dny po podání pemetrexedu.

Tramadol

Nevhodné kombinace:

- Tramadol nesmí být kombinován s inhibitory MAO (viz bod 4.3). U pacientů léčených inhibitory MAO v předcházejících 14 dnech před užitím opioidu pethidinu bylo pozorováno život ohrožující ovlivnění centrálního nervového systému, funkcí dýchacího a kardiovaskulárního aparátu. Stejná interakce s inhibitory MAO nelze vyloučit během léčby tramadolem.
- Opatrnost má být při současné léčbě tramadolem a kumarinovými deriváty (např. warfarin) v důsledku hlášení zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) projevující se u některých pacientů závažným krvácením a ekchymózou.
- Kombinace smíšených agonistů/antagonistů opioidních receptorů (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) s tramadolem není vhodná, protože analgetický efekt čistých agonistů může být za těchto okolností teoreticky snížen.

Kombinace vyžadující opatrnost:

- Tramadol může vyvolat konvulze a zvýšit možnost vzniku křečí u inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších léků snižujících práh pro vznik záchvatů (jako je bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).
- Současné terapeutické použití tramadolu a serotonergních léků, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, mohou vyvolat serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).
- Současné užívání opioidů se sedativními přípravky, jako jsou gabapentiny (gabapentin a pregabalin), benzodiazepiny nebo příbuzné látky může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo k úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Dávka a délka současného užívání mají být omezeny (viz bod 4.4).

Kombinace, které je nutné brát v úvahu:

- Současné podávání tramadolu s jinými centrálně tlumícími léčivými látkami nebo alkoholem může zesilovat účinky na centrální nervový systém (viz bod 4.8).
- Výsledky farmakokinetických studií dosud prokázaly, že při současném nebo předchozím podání cimetidinu (enzymatický inhibitor) nejsou pravděpodobné klinicky významné interakce.
- Současné nebo přechodné podávání karbamazepinu (enzymatický induktor) může snížit analgetický efekt a zkrátit dobu účinku.
- Pre- nebo pooperační podání antiemetického antagonisty 5-HT₃ ondansetronu zvýšilo v omezeném počtu studií potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.
- Další léčivé látky známé inhibicí CYP3A4, jako je ketokonazol a erythromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demethylace) a pravděpodobně také metabolismus aktivního O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Během klinického vývoje tramadolu/dexketoprofenu nebyly zaznamenány žádné případy těhotenství. Bezpečnostní profil tramadolu/dexketoprofenu během těhotenství nebyl v klinických studiích zařazených do této části stanoven. Je třeba vzít v úvahu údaje hlášené pro dexketoprofen a tramadol jako jednotlivé látky.

Dexketoprofen

Inhibice syntézy prostaglandinu může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo embryofetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu, srdečních malformací a gastroschízy po podání inhibitorů syntézy prostaglandinu v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulární malformace bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou terapie. U zvířat se ukázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinu vede ke zvýšené preimplantační a postimplantační ztrátě a embryofetální letalitě. Zvýšený výskyt různých malformací, včetně kardiovaskulárních, byl navíc hlášen u zvířat, kterým byl

podán inhibitor syntézy prostaglandinu během období organogeneze. Studie s dexketoprofenem na zvířatech však neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Od 20. týdne těhotenství může užívání dexketoprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byla po léčbě ve druhém trimestru hlášena také konstrikce ductus arteriosus, po ukončení léčby tento stav většinou odezněl.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše).

Matka a novorozenec mohou být na konci těhotenství vystaveny:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu působení, které se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici kontrakcí dělohy vyúsťující v oddálení nebo prodloužení porodu.

Tramadol

Studie na zvířatech s tramadolem odhalily při velmi vysokých dávkách vliv na vývoj orgánů, osifikaci a novorozeneckou moratlitu.

Teratogenní účinky nebyly pozorovány. Tramadol prochází placentou. U člověka není k dispozici dostatek důkazů o bezpečnosti užívání tramadolu během těhotenství.

Tramadol - podávaný před nebo během porodu - neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vyvolat změnu dechové frekvence, která většinou není klinicky významná. Chronické užívání během těhotenství může vést k abstinenčním příznakům u novorozence.

Vzhledem k výše uvedenému je přípravek Delanxara kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie na vylučování tramadolu/dexketoprofenu do lidského mateřského mléka. Mají být brány v úvahu údaje hlášené pro dexketoprofen a tramadol jako jednotlivé látky.

Dexketoprofen

Není známo, zda se dexketoprofen vylučuje do mateřského mléka.

Tramadol

Tramadol a jeho metabolity se v malém množství nacházejí v lidském mateřském mléku.

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.

Vzhledem k výše uvedenému je přípravek Delanxara kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Stejně jako u jiných NSA může užívání dexketoprofenu narušit fertilitu žen a nedoporučuje se proto ženám, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány kvůli neplodnosti, má být zváženo vysazení dexketoprofenu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky známé pro jednotlivé složky přípravku Delanxara platí i pro fixní kombinaci.

Dexketoprofen

Dexketoprofen má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, a to z důvodu možného výskytu závratí nebo somnolence při jeho užívání.

Tramadol

I v případě podávání dle doporučení může tramadol vyvolat účinky, jako je somnolence a závrať, a zhoršit tak reakce řidičů a obsluhy strojů.

To platí zejména ve spojení s dalšími psychotropními látkami a alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky přinejmenším pravděpodobně související a hlášené v klinických studiích provedených s tramadolem/dexketoprofenem a nežádoucí účinky uvedené v souhrnech údajů o přípravku (SmPC) pro perorální dexketoprofen a perorální tramadol jsou uvedeny v následující tabulce dle tříd orgánových systémů.

Frekvence jsou označeny následovně:

- 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)

TŘÍDY ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	Nežádoucí účinek	Frekvence		
		Tramadol/ dexketoprofen	Dexketoprofen	Tramadol
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytóza	Méně časté		
	Neutropenie		Velmi vzácné	
	Trombocytopenie		Velmi vzácné	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípota, angioedém)		Velmi vzácné	Vzácné
	Anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku		Velmi vzácné	Vzácné
	Laryngeální edém	Méně časté	Vzácné	
Poruchy metabolismu a výživy	Porucha chuti k jídlu			Vzácné
	Snížená chuť k jídlu		Vzácné	
	Hypoglykemie			Není známo
	Hypokalemie	Méně časté		
Psychiatrické poruchy	Úzkost		Méně časté	Vzácné
	Kognitivní porucha			Vzácné
	Stav zmatenosti			Vzácné
	Závislost			Vzácné
	Halucinace			Vzácné
	Insomnie		Méně časté	
	Změněná nálada			Vzácné
	Noční můry			Vzácné
	Psychotická porucha	Méně časté		
	Porucha spánku			Vzácné
	Abnormální koordinace			Vzácné

Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	Méně časté	Velmi časté
	Epilepsie			Vzácné
	Bolest hlavy	Méně časté	Méně časté	Časté
	Mimovolní svalová kontrakce			Vzácné
	Parestezie		Vzácné	Vzácné
	Senzitivní poškození			Vzácné
	Serotoninový syndrom			Není známo
	Somnolence	Méně časté	Méně časté	Časté
	Porucha řeči			Není známo
	Synkopa		Vzácné	Vzácné
	Tremor			Vzácné
	Oční poruchy	Rozmazané vidění		Velmi vzácné
Mydriáza				Není známo
Mióza				Vzácné
Periorbitální edém		Méně časté		
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus		Velmi vzácné	
	Vertigo	Méně časté	Méně časté	
Srdeční poruchy	Bradykardie			Vzácné
	Palpitace		Méně časté	Méně časté
	Tachykardie	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Kounisův syndrom		Není známo	
Cévní poruchy	Oběhový kolaps			Méně časté
	Zrudnutí		Méně časté	
	Hypertenzní krize	Méně časté		
	Hypotenze	Méně časté	Velmi vzácné	
	Ortostatická hypotenze			Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bradypnoe		Vzácné	
	Bronchospasmus		Velmi vzácné	
	Dyspnoe		Velmi vzácné	Vzácné
	Respirační deprese			Méně časté
	Škytavka			Není známo
Gastrointestinální poruchy	Břišní diskomfort			Méně časté
	Břišní distenze	Méně časté		Méně časté
	Bolest břicha		Časté	
	Zácpa	Méně časté	Méně časté	Časté
	Průjem		Časté	Méně časté
	Suchá ústa		Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté	
	Flatulence		Méně časté	
	Gastritida		Méně časté	
	Iritace gastrointestinálního traktu		Méně časté	
	Nauzea	Časté	Časté	Velmi časté
	Pankreatitida		Velmi vzácné	
	Peptický vřed s krvácením		Vzácné	
	Perforace peptického vředu		Vzácné	
	Peptický vřed		Vzácné	
	Dávení			Méně časté
	Zvracení	Časté	Časté	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida		Vzácné	
	Hepatoceulární poškození		Vzácné	
	Zvýšené jaterní enzymy zahrnující abnormální funkční	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné

	jaterní test a zvýšenou gamaglutamyltransferázu			
Poruchy kůže a podkoží	Akné		Vzácné	
	Edém tváře	Méně časté	Velmi vzácné	
	Hyperhidróza	Méně časté	Vzácné	Časté
	Fotosenzitivní reakce		Velmi vzácné	
	Pruritus		Velmi vzácné	Méně časté
	Vyrážka		Méně časté	Méně časté
	Stevensův- Johnsonův syndrom		Velmi vzácné	
	Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)		Velmi vzácné	
	Kopřivka	Méně časté	Vzácné	Méně časté
	Fixní lékový exantém		Není známo	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Bolest zad		Vzácné	
	Slabost			Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie			Vzácné
	Hematurie	Méně časté		
	Porucha močení			Vzácné
	Nefritida		Velmi vzácné	
	Nefrotický syndrom		Velmi vzácné	
	Polyurie		Vzácné	
	Akutní renální selhání		Vzácné	
	Retence moči			Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Porucha menstruace		Vzácné	
	Porucha prostaty		Vzácné	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Méně časté	Méně časté	
	Zimnice	Méně časté	Méně časté	
	Pocit nepohody	Méně časté		
	Abnormální pocit	Méně časté		
	Syndrom z vysazení léku (agitovanost, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkinéze, tremor a gastrointestinální syndromy: vzácné; panické ataky, závažná úzkost, halucinace, parestezie, tinitus a nezvyklé CNS symptomy – tj. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace, paranoia)			Vzácné/velmi vzácné
	Únava		Méně časté	Časté
	Malátnost		Méně časté	
	Periferní edém		Vzácné	
	Bolest		Méně časté	
	Vyšetření	Zvýšený krevní tlak	Méně časté	Vzácné
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi		Méně časté		

	Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Méně časté		
--	------------------------------------	------------	--	--

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Léková závislost

Opakované užívání přípravku Delanxara, 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).

Dexketoprofen-tramadol

V klinických studiích byly nejčastěji pozorované nežádoucí reakce zvracení, nauzea a závrať (2,9 %, 2,7 % a 1,1 %, v tomto pořadí).

Dexketoprofen

Gastrointestinální: Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky se týkají gastrointestinálního traktu. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny také nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméze, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Méně často byla pozorována gastritida. V souvislosti s léčbou NSA byly také hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

Stejně jako u jiných NSA se mohou objevit také následující nežádoucí účinky: aseptická meningitida, která se může vyskytnout převážně u pacientů se systémovým lupus erythematoses nebo smíšeným onemocněním pojivové tkáně, hematologické reakce (purpura, aplastická a hemolytická anemie, vzácně agranulocytóza a hypoplazie dřene).

Bulózní reakce zahrnují Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (velmi vzácné).

Na základě klinických studií a epidemiologických údajů lze předpokládat, že užívání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a dlouhodobě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo mozková příhoda) (viz bod 4.4).

Tramadol

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky tramadolu jsou nauzea a závrať, které se vyskytují u více než 10 % pacientů.

Pokud jsou výrazně překročeny doporučené dávky a současně podávány jiné centrálně tlumivé látky (viz bod 4.5), může nastat respirační deprese.

Bylo hlášeno zhoršení astmatu, i když nebyla stanovena příčinná souvislost.

Epileptiformní křeče se vyskytly zejména po podání vysokých dávek tramadolu nebo po současné léčbě přípravky, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů nebo samy cerebrální křeče vyvolávat (viz bod 4.4 a bod 4.5).

Symptomy z vysazení, podobné těm při vysazení opioidů, mohou probíhat takto: agitovanost, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkineze, tremor a gastrointestinální syndromy.

Další příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány při vysazení tramadolu zahrnují: panické ataky, závažná úzkost, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé CNS symptomy (tj. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace, paranoia).

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

Během klinických studií nebyly hlášeny žádné případy předávkování. V úvahu mají být brány údaje hlášené pro dexketoprofen a tramadol jako jednotlivé látky.

Symptomy

Dexketoprofen

Symptomatologie po předávkování není známá.

Léčivé přípravky obsahující dexketoprofen vyvolávají gastrointestinální (zvracení, anorexie, bolest břicha) a neurologické (somnia, vertigo, dezorientace, bolest hlavy) potíže.

Tramadol

Při předávkování tramadolem se v zásadě vyskytují stejné symptomy jako u všech dalších centrálně působících analgetik (opioidů). Jedná se zejména o miózu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče, deprese dýchání až zástava dechu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Léčba

Dexketoprofen

V případě náhodného nebo nadměrného užití přípravku zahajte okamžitě symptomatickou léčbu podle klinického stavu pacienta. Pokud dospělý pacient nebo dítě užilo více než 5 mg/kg, do jedné hodiny od požití má být podáno živočišné uhlí. Dexketoprofen může být odstraněn dialýzou.

Tramadol

Udržujte dýchací cesty otevřené (vyhněte se aspiraci), udržujte dýchání a krevní oběh dle symptomů. Antidotum proti útlumu dýchání je naloxon. V pokusech na zvířatech neměl naloxon žádný efekt na křeče. V takovém případě má být podán intravenózně diazepam.

V případě perorální intoxikace je do 2 hodin po užití doporučena gastrointestinální detoxikace živočišným uhlím.

Tramadol je možno odstranit dialýzou, ale ze séra je jen minimálně eliminován hemodialýzou nebo hemofiltrací. Proto není samotná hemodialýza nebo hemofiltrace vhodná pro detoxifikaci při akutní intoxikaci tramadolem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky, ATC kód: N02AJ14

Mechanismus účinku

Dexketoprofen je trometaminová sůl S-(+)-2-(3-benzoylfenyl)propionové kyseliny s analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. Tato látka patří do skupiny nesteroidních antiflogistik (NSA) (M01AE).

Mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků je inhibice cyklooxygenázy, která má za následek redukci syntézy prostaglandinů. Konkrétně se jedná o inhibici transformace arachidonové kyseliny na cyklické endoperoxidy PGG₂ a PGH₂, které vytvářejí prostaglandiny PGE₁,

PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a také prostacyklin PGI₂ a tromboxany (TxA₂ a TxB₂). Inhibice syntézy prostaglandinů může navíc ovlivnit i jiné mediátory zánětu, jako jsou kininy, které působí nepřímo, přičemž toto působení by mohlo doplňovat přímý účinek.

Ve studiích provedených u zvířat i u člověka bylo prokázáno, že dexketoprofen je inhibitorem COX-1 i COX-2.

Tramadol-hydrochlorid je centrálně působící syntetické opioidní analgetikum. Jedná se o neselektivního parciálního agonistu μ , δ a κ opioidních receptorů a látku s vysokou afinitou k μ receptorům. Opioidní aktivita je způsobena jak nízkou afinitou vazby mateřské sloučeniny, tak vyšší afinitou vazby O-demetylovaného metabolitu M1 k μ opioidním receptorům. Na zvířecích modelech je M1 až 6krát analgeticky účinnější než tramadol a 200krát účinnější při vazbě na μ receptor.

V několika testech na zvířatech byla tramadolem indukovaná analgezie pouze částečně antagonistována opioidním antagonistou naloxonem. Relativní příspěvek tramadolu a M1 na analgezii u člověka je závislý na plazmatické koncentraci každé látky.

In vitro bylo prokázáno, že tramadol inhibuje zpětné vychytávání norepinefrinu a serotoninu, stejně jako některá další opioidní analgetika. Tyto mechanismy mohou nezávisle na sobě přispívat k celkovému analgetickému profilu tramadolu.

Tramadol má antitusické účinky. Na rozdíl od morfinu nemají analgetické dávky tramadolu v širokém rozmezí tlumivý efekt na respiraci. Také gastrointestinální motilita je méně ovlivněna. Účinky na kardiovaskulární systém bývají nepatrné. Účinnost tramadolu je hlášena jako 1/10 (jedna desetina) až 1/6 (jedna šestina) morfinu.

Farmakodynamické účinky

Preklinické studie prokázaly synergické interakce mezi léčivými látkami pozorované u akutních a chronických zánětlivých modelů a naznačují, že účinné analgesie je možné dosáhnout nižší dávkou každé léčivé látky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie provedené na několika modelech středně silné až silné nociceptivní bolesti (zahrnující dentální bolest, somatickou bolest a viscerální bolest) prokázaly efektivní analgetickou účinnost kombinace tramadolu/dexketoprofenu.

Ve dvojitě zaslepené, randomizované studii s paralelními skupinami a opakovaným podáním na 606 pacientkách se středně silnou až silnou bolestí po abdominální hysterektomii, průměrný věk 47,6 (rozmezí 25–73), byla analgetická účinnost kombinace proti jednotlivým složkám hodnocena průměry součtů hodnot změny intenzity bolesti během osmihodinového intervalu (SPID8) po první dávce studované medikace. Intenzita bolesti byla hodnocena na 100mm vizuální analogové škále (VAS). Vyšší hodnota SPID indikuje větší úlevu od bolesti. Léčba kombinací tramadol/dexketoprofen vedla k významně vyššímu analgetickému účinku než léčba jednotlivými složkami podanými ve stejné dávce (dexketoprofen 25 mg) nebo ve vyšších dávkách (tramadol 100 mg), přičemž výsledky byly následující: tramadol/dexketoprofen (241,8), dexketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

Během prvních 8 hodin po podání kombinace tramadol/dexketoprofen hlásily pacientky významně nižší intenzitu bolesti (PI) (průměr PI-VAS = 33,6) se statisticky významným ($p < 0,0001$) rozdílem oproti dexketoprofenu v dávce 25 mg (průměr PI-VAS = 42,6) a tramadolu v dávce 100 mg (průměr PI-VAS = 42,9). Superiorita analgezie byla také prokázána během 56 hodin opakovaného podávání dávek dle dávkovacího schématu u ITT populace, ze které byli vyloučeny pacientky, které nedostaly aktivní léčbu jako první dávku, se statisticky významným rozdílem ($p < 0,0001$) mezi kombinací tramadol/dexketoprofen a dexketoprofenem 25 mg (-8,4) a tramadolem 100 mg (-5,5).

Pacientky léčené kombinací tramadol/dexketoprofen měly menší potřebu záchranné medikace ke kontrole bolesti (11,8 % pacientek v porovnání s 21,3 % ($p = 0,0104$) a 21,4 % ($p = 0,0097$) u dexketoprofenu v dávce 25 mg a tramadolu v dávce 100 mg, v tomto pořadí). Pokud vezmeme v úvahu

dopad záchranné medikace, je superiorita analgetického účinku kombinace tramadol/dexketoprofen při opakovaném použití během 56 hodin zřejmější; je dosaženo rozdílu v PI-VAS ve prospěch kombinace tramadol/dexketoprofen nad dexketoprofenem (-11,0) a tramadolem (-9,1) se statistickou významností $p \leq 0,0001$.

Ve dvojitě zaslepené, randomizované studii s paralelními skupinami a opakovaným podáním u 641 pacientů se středně silnou až silnou bolestí po totální artroplastice kyčelního kloubu, průměrný věk 61,9 (rozmezí 29–80), byla analgetická účinnost kombinace proti jednotlivým složkám hodnocena během osmihodinového intervalu (SPID8) po první dávce studované medikace. Léčba kombinací tramadol/dexketoprofen vedla k významně vyššímu analgetickému účinku než u jednotlivých složek podaných ve stejné dávce (dexketoprofen 25 mg) nebo ve vyšších dávkách (tramadol 100 mg); kombinace tramadol/dexketoprofen (246,9), dexketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). Během prvních 8 hodin po podání kombinace tramadol/dexketoprofen hlásili pacienti významně nižší intenzitu bolesti (PI) (průměr PI-VAS = 26,3) se statisticky významným ($p < 0,0001$) rozdílem oproti dexketoprofenu 25 mg (průměr PI-VAS = 33,6) a tramadolu 100 mg (průměr PI-VAS = 33,7).

Superiorita analgezie byla prokázána během 56 hodin opakovaného podávání dávek dle dávkovacího schématu u ITT populace, ze které byli vyloučeni pacienti, kteří nedostali aktivní léčbu jako první dávku, se statisticky významným rozdílem ($p < 0,0001$) mezi kombinací tramadol/dexketoprofen a dexketoprofenem 25 mg (-8,1) a tramadolem 100 mg (-6,3).

Záchranná medikace ke kontrole bolesti byla zapotřebí u 15,5 % pacientů užívajících kombinaci tramadol/dexketoprofen v porovnání s 28,0 % ($p = 0,0017$) a 25,2 % ($p = 0,0125$) u dexketoprofenu v dávce 25 mg a tramadolu v dávce 100 mg, v tomto pořadí. Pokud vezmeme v úvahu dopad záchranné medikace, je superiorita analgetického účinku kombinace tramadol/dexketoprofen při opakovaném použití během 56 hodin zřejmější – je dosaženo rozdílu v PI-VAS ve prospěch kombinace tramadol/dexketoprofen nad dexketoprofenem (-10,4) a tramadolem (-8,3) se statistickou významností $p \leq 0,0001$.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kombinací tramadol/dexketoprofen pro všechny podskupiny pediatrické populace v indikaci léčba středně silné až silné bolesti (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Současné podání dexketoprofenu a tramadolu nemá u zdravých jedinců žádný vliv na farmakokinetické parametry obou látek.

U normálních zdravých dospělých jedinců jsou maximální koncentrace v plazmě u dexketoprofenu a tramadolu dosaženy kolem 30 minut (rozmezí 15–60 minut) a 1,6 až 2 hodiny, v tomto pořadí.

Dexketoprofen

Absorpce

Po perorálním podání dexketoprofenu je u člověka dosaženo C_{max} za 30 minut (v rozmezí 15 až 60 minut). Pokud je podáván současně s jídlem, AUC se nemění, avšak C_{max} dexketoprofenu klesá a rychlost absorpce se zpomaluje (zvyšuje se t_{max}).

Distribuce

Distribuční poločas dexketoprofenu je 0,35 hodiny, eliminační poločas je 1,65 hodiny. Obdobně jako u jiných léků s vysokou vazebnou schopností na plasmatické bílkoviny (99 %) je průměrná hodnota distribučního objemu nižší než 0,25 l/kg.

Při studiu farmakokinetiky po opakovaném podání bylo zjištěno, že AUC získaná po posledním podání se neliší od AUC po jednorázovém podání, což svědčí o tom, že nedochází k akumulaci léčiva.

Biotransformace a eliminace

Po podání dexketoprofenu byl v moči nalezen pouze S-(+) enantiomer, což dokládá, že u člověka nedochází ke konverzi na R-(-) enantiomer. Eliminace dexketoprofenu probíhá hlavně konjugací na glukuronidy a následnou renální exkrecí.

Tramadol

Absorpce

Po perorálním podání je více než 90 % tramadolu absorbováno. Průměrná absolutní biologická dostupnost je přibližně 70 % bez ohledu na příjem potravy.

Rozdíl mezi dostupným absorbovaným a nemetabolizovaným tramadolem je pravděpodobně dán nízkým first-pass efektem. First-pass efekt po perorálním podání je maximálně 30 %.

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40l$). Vazba na proteiny je kolem 20 %.

Po jednorázovém podání 100 mg tramadolu ve formě tobolek nebo tablet mladým zdravým dobrovolníkům byly koncentrace v plasmě zjištěné za 15–45 minut, průměrná hodnota C_{max} byla 280 až 208 $\mu\text{g/l}$ a t_{max} 1,6 až 2 h.

Distribuce

Tramadol prochází hematoencefalickou bariérou a placentou. Velmi malé množství látky a jejího O-desmetyl derivátu se nacházejí v mateřském mléce (0,1 % a 0,02 % podané dávky, v tomto pořadí).

Biotransformace

U člověka je tramadol zejména metabolizován prostřednictvím N- a O-demetylace a konjugace O-demetylovaných produktů s kyselinou glukuronovou. Pouze O-desmetyltramadol je farmakologicky aktivní. Mezi dalšími metabolity existují značné interindividuální kvantitativní rozdíly. Dosud bylo v moči nalezeno 11 metabolitů. Pokusy na zvířatech ukázaly, že O-desmetyltramadol je 2–4násobně účinnější než mateřská látka. Jeho poločas $t_{1/2}$ (6 zdravých dobrovolníků) je 7,9 hodiny (rozmezí 5,4–9,6 h), přibližně jako u tramadolu.

Inhibice jednoho nebo obou izoenzymů cytochromů P450, CYP 3A4 a CYP2D6, podílejících se na metabolismu tramadolu může ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu nebo jeho aktivního metabolitu.

Eliminace

Biologický poločas $t_{1/2}$ je přibližně 6 hodin bez ohledu na způsob podání. U pacientů nad 75 let může být přibližně 1,4násobně prodloužen.

Tramadol a jeho metabolity jsou téměř kompletně vylučovány ledvinami. Kumulativní vylučování močí je 90 % z celkové radioaktivity podané dávky. V případě poruchy funkce jater a ledvin může být poločas mírně prodloužen. U pacientů s cirhózou jater byly stanoveny biologické poločasy 13,3 \pm 4,9 h (tramadol) a 18,5 \pm 9,4 h (O-desmetyltramadol), v extrémním případě 22,3 h a 36 h, v tomto pořadí. U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 5 \text{ ml / min}$) byly hodnoty 11 \pm 3,2 h a 16,9 \pm 3 h, v extrémním případě 19,5 h a 43,2 h, v tomto pořadí.

Linearita/nelinearita

Tramadol má v terapeutickém rozmezí dávek lineární farmakokinetický profil.

Vztah mezi koncentrací v séru a analgetickým účinkem je závislý na dávce, ale v ojedinělých případech se značně liší. Sérová koncentrace 100–300 ng/ml je obvykle účinná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace tramadol-hydrochloridu a dexketorprofenu

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném neodhalily u této kombinace žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kombinace dexketorprofenu a tramadolu neměla při *in vitro* a *in vivo* testech žádný významný vliv na kardiovaskulární systém. Menší účinek na gastrointestinální tranzit byl pozorován u kombinace při porovnání s tramadolem samotným.

V 13týdenní studii chronické toxicity na potkanech byla stanovena dávka, při které ještě nebyly pozorovány nežádoucí účinky (NOAEL), 6 mg/kg/den pro dexketorprofen a 36 mg/kg/den pro tramadol (nejvyšší testované dávky), když byly podány obě látky jednotlivě nebo v kombinaci (což odpovídá NOAEL při expozici podle AUC po jednorázových dávkách 25,10násobku a 1,38násobku expozice dexketorprofenu a tramadolu u člověka, v tomto pořadí, při jediné klinické dávce 25 mg dexketorprofenu a 75 mg tramadolu).

Nebyly pozorovány žádné nové toxicity odlišné od výše popsaných pro dexketorprofen nebo tramadol.

Dexketorprofen

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, reprodukční toxicity a imunofarmakologie neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích chronické toxicity na myších a opicích byla stanovena hodnota NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) na 3 mg/kg/den. Hlavním nežádoucím účinkem pozorovaným při vysokých dávkách byly gastrointestinální eroze a ulcerace, které se rozvíjely v závislosti na dávce.

Tramadol

Hematologické, klinicko-chemické ani histologické vyšetření neprokázalo při opakovaném perorálním a parenterálním podání tramadolu po dobu 6 až 26 týdnů potkanům a psům a perorálním podávání po dobu 12 měsíců psům žádné změny související s touto látkou. K projevům na centrálním nervovém systému došlo až po značně vysokých dávkách nad terapeutickým rozmezím: neklid, salivace, křeče a snížení přírůstku tělesné hmotnosti. Potkani a psi tolerovali bez jakýchkoliv reakcí perorální dávky 20 mg/kg a 10 mg/kg tělesné hmotnosti, v tomto pořadí, a psi rektální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti. U potkanů způsobovaly dávky tramadolu nad 50 mg/kg/denně toxické účinky u samic a zvyšovaly mortalitu potomků. U potomků se objevily retardace ve formě poruch osifikace a opožděného otevření vaginy a očí. Samčí fertilita nebyla narušena. U samic se menší schopnost březosti ukázala po zvýšených dávkách (nad 50 mg/kg na den). U králíků se po 125 mg/kg výše objevily toxické účinky u samic, jakož i anomálie kostry u potomků.

V některých *in vitro* testech byly zjištěny mutagenní účinky. *In vivo* studie žádné takové účinky neprokázaly. Podle doposud získaných poznatků lze tramadol klasifikovat jako nemutagenní.

Studie na tumorigenní potenciál tramadol-hydrochloridu byly provedeny u potkanů a myší. Studie u potkanů neprokázaly žádné zvýšení incidence tumorů související s léčivou látkou. Ve studii na myších byla zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu u samců (v závislosti na dávce, nevýznamné zvýšení od 15 mg/kg výše) a zvýšená incidence plicních tumorů u samic při všech dávkách (významné, ale na dávce nezávislé).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Povrchová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol 3350 (E 1521)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//papír/Al): 10, 15, 20, 30 a 50 potahovaných tablet, v krabičce.

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 15, 20, 30 a 50 potahovaných tablet, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC//papír/Al): 10×1, 15×1, 20×1, 30×1 a 50×1 potahovaná tableta, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10×1, 15×1, 20×1, 30×1 a 50×1 potahovaná tableta, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/079/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 3. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.gov.cz).