

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramadol/Paracetamol Medreg 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 žluté, bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky o velikosti přibližně 15,5 mm x 6,4 mm, s vyraženým „C8“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tramadol/Paracetamol Medreg je indikován k symptomatické léčbě středně silné až silné bolesti. Použití přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg má být omezeno na pacienty, u kterých se usuzuje, že jejich středně silná až silná bolest vyžaduje kombinaci tramadolu a paracetamolu (viz též bod 5.1).

Tramadol/Paracetamol Medreg je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Použití přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg má být omezeno na pacienty, u kterých se usuzuje, že jejich středně silná až silná bolest vyžaduje kombinaci tramadolu a paracetamolu.

Dávkování má být upraveno podle individuální intenzity bolesti a citlivosti na bolest u daného pacienta.

Obecně má být zvolena nejnižší účinná dávka, kterou lze dosáhnout úlevy od bolesti.

##### *Dospělí a dospívající (12 let a starší)*

Doporučuje se úvodní dávka 2 tablety přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg. Další dávky lze užívat podle potřeby, nesmí však být překročeno množství 8 tablet (ekvivalentních 300 mg tramadol-hydrochloridu a 2 600 mg paracetamolu) denně. Interval mezi dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

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

### *Pediatrická populace*

Účinnost a bezpečnost léčby přípravkem Tramadol/Paracetamol Medreg nebyla u dětí mladších 12 let stanovena. U této populace proto není léčba doporučena.

### *Starší pacienti*

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

### *Renální insuficience/dialýza*

U pacientů s renální insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami. V případě těžké renální insuficience (clearance kreatininu < 10 ml/min) se Tramadol/Paracetamol Medreg nedoporučuje (viz bod 4.4).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater 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 Tramadol/Paracetamol Medreg používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat celé s dostatečným množstvím tekutiny. Nesmějí se lámat ani žvýkat.

### Cíle léčby a přerušení

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

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidy nebo psychotropními látkami
- Tramadol/Paracetamol Medreg se nesmí podávat pacientům, kteří současně užívají inhibitory MAO nebo během 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5)
- Těžká porucha funkce jater
- Epilepsie, která není zvládnuta léčbou (viz bod 4.4)

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Upozornění:

U dospělých a dospívajících starších 12 let nemá být překročena maximální dávka 8 tablet Tramadol/Paracetamol Medreg. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, má být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučené dávky, a rovněž aby současně neužíval jakékoli jiné přípravky obsahující paracetamol (včetně volně prodejného) nebo tramadol-hydrochlorid bez konzultace s lékařem.

V případě těžké renální insuficience (clearance kreatininu < 10 ml/min) se Tramadol/Paracetamol Medreg nedoporučuje.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nesmí být Tramadol/Paracetamol Medreg podáván (viz bod 4.3). Rizika předávkování paracetamolem jsou vyšší u pacientů s necirhotickým onemocněním jater vyvolaným alkoholem. V lehčích případech je třeba pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu.

V případě těžké respirační insuficience se Tramadol/Paracetamol Medreg nedoporučuje.

Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. Tramadol je sice agonistou opioidů, ale nepotlačuje abstinenci příznaky z vysazení morfinu.

U pacientů léčených tramadolem, kteří jsou náchylní k záchvatům, nebo při užívání jiných léků snižujících práh pro vznik záchvatů, zvláště inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik, byly hlášeny konvulze. Pacienti s epilepsií, která je zvládnutá léčbou, nebo pacienti se sklonek k záchvatům nemají být tímto přípravkem léčeni, pokud k tomu nejsou dobré důvody. Konvulze byly hlášeny u pacientů užívajících tramadol v doporučených dávkách. Riziko se může zvýšit, překročí-li dávky tramadolu doporučenou horní hranici dávky.

Současné podávání agonistů/antagonistů opioidů (nalbupin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

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

#### Nedostatečnost nadledvin

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

#### Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Tramadol/Paracetamol Medreg, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (*opioid use disorder*,

OAD). Opakované užívání přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg může vést k OAD. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může riziko vzniku OAD zvýšit. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg 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 OAD.

Před zahájením léčby přípravkem Tramadol/Paracetamol Medreg 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 OAD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

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

#### Opatření při použití:

Současné užívání přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg 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 Tramadol/Paracetamol Medreg 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).

Může dojít k rozvoji tolerance, fyzické a psychické závislosti i při podávání terapeutických dávek, a to zejména po dlouhodobém užívání. Klinickou potřebu analgetické léčby (viz bod 4.2) je třeba pravidelně přehodnocovat. Pacientům závislým na opidech a pacientům s anamnézou zneužívání nebo závislosti na návykových látkách má být přípravek podáván pouze krátkodobě a pod dohledem lékaře.

Opatrnost vyžaduje podání přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg pacientům s kraniálním traumatem, pacientům náchylným ke křečím, s poruchami žlučového traktu, v šokovém stavu, s poruchou vědomí neznámého původu, s poruchami ovlivňujícími respirační centrum či s poruchami dýchacích funkcí nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

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

Abstinenční příznaky, podobné těm při vysazení opioidů, se mohou vyskytnout i při terapeutických dávkách a po krátkodobé léčbě (viz bod 4.8). Abstinenčním příznakům se lze vyhnout postupným snižováním dávky při vysazování přípravku, zejména po delším období léčby. Vzácně byly hlášeny případy závislosti a zneužívání (viz bod 4.8).

V jedné studii vedlo podání tramadolu během celkové anestezie enfluranem a oxidem dusným ke zvýšenému výskytu probouzení v průběhu operace. Dokud nebudou dostupné další informace, je třeba se vyhnout podání tramadolu během povrchní anestezie.

#### *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 předepsovaných 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:

<i>Populace</i>	<i>Prevalence %</i>
Africká/Etiopská	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Asijská	1,2 % až 2 %
Kavkazská	3,6 % až 6,5 %
Řecká	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoevropská	1 % až 2 %

#### *Postoperační použití u dětí*

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

#### *Děti se zhoršenou respirační funkcí*

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

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání je kontraindikováno s:

#### *Neselektivními inhibitory MAO*

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

#### *Selektivními inhibitory MAO-A*

Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO.

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

#### *Selektivními inhibitory MAO-B*

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

V případě nedávné léčby inhibitory MAO je nutné posunout začátek léčby tramadolem o dva týdny.

Nedoporučuje se současné užívání s:

#### *Alkoholem*

Alkohol zvyšuje sedativní účinek opioidních analgetik.

Účinky na pozornost mohou být nebezpečné při řízení vozidel či obsluze strojů.

Je nutné se vyhnout alkoholickým nápojům a léčivým přípravkům obsahujícím alkohol.

#### *Karbamazepinem a jinými induktory enzymů*

Riziko snížené účinnosti a kratší doby působení způsobené sníženou plazmatickou koncentrací tramadolu.

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

Snížení analgetického účinku kompetitivní blokádou receptorů s rizikem rozvoje abstinenčních příznaků.

Současné užívání, které je nutné zvážít:

Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál k vyvolání křečí u: **selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších léčivých přípravků snižujících práh pro vznik křečí** (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).

Současné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léků, 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).

*Ostatní deriváty opioidů* (včetně antitusik a léků k substituční terapii)

Zvýšené riziko respirační deprese, která může být při předávkování fatální.

*Ostatní látky tlumící centrální nervový systém*, jako jsou další deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), jiná anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen.

Tyto léky mohou prohloubit centrální útlum. Účinky na pozornost mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů.

*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).

Současné užívání přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

*Látky warfarinového typu*

Při souběžném užívání přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg s látkami warfarinového typu je zapotřebí pravidelně vyhodnocovat protrombinový čas, protože bylo hlášeno zvýšení INR.

*Ondansetron*

U omezeného počtu studií zvyšovalo podání antiemetického 5-HT<sub>3</sub> antagonisty ondansetronu před a po operaci potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.

*Metoklopramid, domperidon a cholestyramin*

Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoklopramidem nebo domperidonem a snížena cholestyraminem.

*Flukloxacilin*

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).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Jelikož je tento přípravek fixní kombinací léčivých látek zahrnující tramadol, nemá se užívat v těhotenství.

Informace vztahující se k paracetamolu:

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na feto/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.

Informace vztahující se k tramadolu:

Tramadol se nemá v těhotenství užívat, protože dostupná data jsou nedostatečná k vyhodnocení bezpečnosti užití u těhotných žen. Tramadol podávaný před porodem nebo v jeho průběhu neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vyvolávat změny v dechové frekvenci, které obvykle nejsou klinicky relevantní. Dlouhodobá léčba během těhotenství může vést v důsledku návyku k příznakům z vysazení u novorozence po porodu.

### Kojení

Jelikož je tento přípravek fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá být užíván během kojení.

Informace vztahující se k paracetamolu:

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství. Dostupná publikovaná data nejsou důvodem ke kontraindikaci užívání léčivých přípravků obsahujících paracetamol jako jedinou léčivou látku v době kojení.

Informace vztahující se k tramadolu:

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojene dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užitá matkou upravené dle hmotnosti matky. Z toho 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-marketingové sledování nenaznačuje, že by tramadol ovlivňoval fertilitu.

Studie provedené na zvířatech neprokázaly vliv tramadolu na fertilitu. Studie fertility nebyly provedeny s kombinací tramadolu a paracetamolu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo jiných látek působících tlumivě na CNS. Pokud se tyto příznaky u pacienta projeví, nemá řídit ani obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky během klinických studií provedených s kombinací paracetamol/tramadol hydrochlorid byly nauzea, závratě a somnolence, které byly pozorovány u více než 10 % pacientů.

Četnost nežádoucích účinků je definována 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).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

### Poruchy metabolismu a výživy

*Není známo:* hypoglykémie, metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

### Psychiatrické poruchy

*Časté:* stavy zmatenosti, změny nálady, úzkost, nervozita, euforie, poruchy spánku  
*Méně časté:* deprese, halucinace, noční můry  
*Vzácné:* delirium, závislost na drogách, lécích

### 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 lporuchy

*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, meléna

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Časté:* hyperhidróza, pruritus  
*Méně časté:* kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka)

### Poruchy ledvin a močových cest

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

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Méně časté:* třesavka, bolest na hrudi

### Vyšetření

*Méně časté:* zvýšení hladin transamináz

### Postmarketingové sledování

*Velmi vzácné:* abúzus

### Léková závislost

Opakované užívání přípravku Tramadol/Paracetamol Medreg, 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).

Výskyt následujících nežádoucích účinků spojených s podáváním tramadolu nebo paracetamolu nelze vyloučit, ačkoli během klinických studií nebyly pozorovány:

## **Tramadol**

- Posturální hypotenze, bradykardie, kolaps.
- Postmarketingové sledování ukázalo, že tramadol ve vzácných případech pozměňuje účinek warfarinu, včetně prodloužení protrombinových časů.
- Vzácné případy ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): alergické reakce s respiračními symptomy (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaktická reakce.
- Vzácné případy ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): změny chuti k jídlu, pohybová slabost a respirační deprese.
- Po podání tramadolu se mohou vyskytnout vedlejší psychické účinky, které mají individuálně různou intenzitu a povahu (v závislosti na osobnosti a trvání léčby). Zahrnují změny nálady (obvykle euforii, příležitostně dysforii) změny aktivity (obvykle potlačení a příležitostně vzrůst) a změny kognitivní a senzorické kapacity (např. poruchy rozhodování a percepce).
- Bylo hlášeno zhoršení astmatu, avšak nebyl potvrzen kauzální vztah.
- Byly hlášeny abstinenční příznaky podobné těm, které se vyskytují při vysazení opiátů: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální symptomy. Další symptomy, které byly velmi vzácně pozorovány při náhlém přerušování podávání tramadol-hydrochloridu, zahrnují: panické ataky, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestezii, tinnitus a neobvyklé symptomy CNS.

## **Paracetamol**

- Nežádoucí účinky paracetamolu jsou vzácné, může se však projevit hypersenzitivita, včetně kožní vyrážky. Vyskytla se hlášení krevní dyskrázie včetně trombocytopenie a agranulocytózy, které však nemusely být nutně v kauzálním vztahu k paracetamolu.
- Vyskytlo se několik hlášení naznačujících, že paracetamol může vést k hypoprotrombinemii při podání se sloučeninami typu warfarinu. V jiných studiích se protrombinový čas neměnil.
- Velmi vzácně byly hlášeny 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.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Tramadol/Paracetamol Medreg obsahuje fixní kombinaci léčivých látek. V případě předávkování mohou symptomy zahrnovat známky příznaků toxicity tramadolu nebo paracetamolu nebo obou těchto léčivých látek.

#### Symptomy předávkování tramadolem:

V zásadě lze očekávat, že symptomy intoxikace tramadolem budou podobné jako u jiných centrálně působících analgetik (opioidů). Zahrnují zejména miózu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, konvulze a respirační deprese, která může vyústit až v respirační zástavu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

#### Symptomy předávkování paracetamolem:

Obava z předávkování je zejména u malých dětí. Symptomy předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin jsou bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po požití. Může dojít k abnormalitám metabolismu glukózy a k metabolické acidóze. Při závažné otravě může selhání jater progredovat v encefalopatii, kóma a smrt. Může dojít k akutnímu renálnímu selhání s akutní tubulární nekrózou, dokonce i když nejsou závažně poškozená játra. Byly hlášeny případy srdečních arytmií a pankreatitidy.

U dospělých užívajících 7,5 až 10 g paracetamolu nebo více může nastat poškození jater. Předpokládá se, že dojde k ireverzibilní vazbě toxického metabolitu (který se po požití normálních dávek paracetamolu obvykle detoxikuje glutathionem) na jaterní tkáň.

#### Záchranná léčba:

- Okamžitý převoz na specializované oddělení.
- Udržování respiračních a oběhových funkcí.
- Před zahájením léčby je třeba co nejdříve po předávkování odebrat vzorek krve ke stanovení plazmatické koncentrace paracetamolu a tramadolu a k provedení jaterních testů.
- Jaterní testy je nutné provést okamžitě po předávkování a opakovat každých 24 hodin. Obvykle lze pozorovat zvýšení hepatických enzymů (AST, ALT), které se po jednom až dvou týdnech normalizují.
- Je nutné vyprázdnit žaludek vyvoláním zvracení (je-li pacient při vědomí), nebo výplachem žaludku.
- Podpůrná opatření, jako je zajištění volně průchodných dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí; k reverzi respirační deprese má být použit naloxon; záchvaty lze potlačit diazepamem.
- Tramadol se z krevního séra odstraňuje hemodialýzou nebo hemofiltrací pouze minimálně. Proto není léčba akutní intoxikace přípravkem Tramadol/Paracetamol Medreg samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací vhodným způsobem detoxikace.

Pro zvládnutí předávkování paracetamolem je podstatná okamžitá léčba. I když nejsou přítomny významné časné symptomy, pacient musí být co nejrychleji dopraven do nemocnice k zajištění okamžité lékařské péče a u každého dospělého či dospívajícího, který požil v průběhu posledních 4 hodin 7,5 nebo více gramů paracetamolu nebo u kteréhokoli dítěte, které požilo  $\geq 150$  mg/kg paracetamolu v posledních 4 hodinách, musí být proveden výplach žaludku. Koncentrace paracetamolu v krvi mají být měřeny alespoň za 4 hodiny po předávkování, aby mohlo být vyhodnoceno riziko rozvoje poškození jater (prostřednictvím nomogramu pro předávkování paracetamolem). Může být nutné perorální podání methioninu nebo intravenózní podání N-acetylcysteinu (NAC), které může mít příznivý vliv nejméně do 48 hodin po předávkování. Intravenózní podání NAC je nejprospěšnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování. NAC však má být podán, i když je doba od předávkování delší než 8 hodin a jeho podávání má pokračovat po celou dobu léčby. V případě podezření na masivní předávkování má být léčba NAC zahájena okamžitě. Musí být k dispozici celková podpůrná opatření.

Bez ohledu na udávané množství požitého paracetamolu se má co nejrychleji podat antidotum proti paracetamolu, NAC, perorálně nebo intravenózně, pokud možno do 8 hodin po předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Tramadol je opioidní analgetikum, které působí na centrální nervovou soustavu. Tramadol je čistý neselektivní agonista  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidních receptorů, s vyšší afinitou k  $\mu$  receptorům. Ostatní mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného neuronálního vychytávání noradrenalinu a zvýšení uvolňování serotoninu. Tramadol má antitusický efekt. Na rozdíl

od morfinu nevyvolává široké rozmezí analgetických dávek tramadolu respirační depresi. Podobně není ovlivněna ani gastrointestinální motilita. Kardiovaskulární účinky jsou obecně mírné. Předpokládá se, že účinek tramadolu odpovídá jedné desettině až jedné šestině účinku morfinu. Přesný mechanismus analgetických vlastností paracetamolu není znám a může zahrnovat centrální a periferní účinky.

Tramadol/Paracetamol Medreg je zařazen jako analgetikum II. stupně na žebříčku bolesti dle WHO a v souladu s tím má být lékařem používán.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol se podává v racemické formě a formy [-] a [+] tramadolu a jeho metabolit M1 jsou detekovány v krvi. I když je tramadol po podání rychle absorbován, ve srovnání s paracetamolem je jeho absorpce pomalejší (a jeho poločas delší).

Po jednorázovém perorálním podání tablety obsahující tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) se dosahuje maximálních plazmatických koncentrací 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadolu/(-)-tramadolu] a 4,2 µg/ml (paracetamolu) po 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] respektive po 0,9 h (paracetamol). Střední poločasy eliminace  $t_{1/2}$  jsou 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 2,5 h (paracetamol).

Ve farmakokinetických studiích u zdravých dobrovolníků nebyly po jednorázovém ani opakovaném perorálním podání kombinace tramadol/paracetamol zaznamenány žádné významné změny kinetických parametrů obou aktivních složek ve srovnání s parametry pozorovanými při podání samotných jednotlivých účinných složek.

### Absorpce

Racemický tramadol se po perorálním podání rychle a téměř úplně absorbuje. Střední absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 100 mg je zhruba 75 %. Po opakovaném podávání se biologická dostupnost zvyšuje a dosahuje zhruba 90 %.

Po podání kombinace tramadol/paracetamol je perorální absorpce paracetamolu rychlá a téměř úplná a nastává hlavně v tenkém střevě. Maximálních plazmatických koncentrací paracetamolu se dosahuje během 1 h a nejsou ovlivněny současným podáním tramadolu.

Perorální podání kombinace tramadol/paracetamol s jídlem nemá významný účinek na maximální plazmatickou koncentraci nebo míru absorpce tramadolu ani paracetamolu, takže se Tramadol/Paracetamol Medreg může užívat nezávisle na době jídla.

### Distribuce

Tramadol má vysokou afinitu ke tkáním ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  l). Zhruba 20 % se váže na proteiny krevní plazmy.

Paracetamol se v široké míře distribuuje do většiny tělesných tkání kromě tuku. Jeho zdánlivý distribuční objem je zhruba 0,9 l/kg. Relativně malý podíl (~20 %) paracetamolu se váže na bílkoviny krevní plazmy.

### Biotransformace

Po perorálním podání je tramadol rozsáhle metabolizován. Zhruba 30 % dávky se vylučuje močí ve formě nezměněného léku, zatímco 60 % dávky se vylučuje ve formě metabolitů.

Tramadol se metabolizuje O-demethylací (katalyzovanou enzymem CYP2D6) na metabolit M1 a N-demethylací (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 se dále metabolizuje N-demethylací a konjugací s kyselinou glukuronovou. Poločas eliminace M1 z krevní plazmy je 7 hodin. Metabolit M1 vykazuje analgetické působení a je účinnější než mateřská sloučenina. Koncentrace M1 v krevní plazmě jsou několikrát nižší než koncentrace tramadolu a jeho příspěvek ke změně klinického účinku při opakovaném podávání není pravděpodobný.

Paracetamol se principiálně metabolizuje v játrech dvěma hlavními hepatickými cestami: glukuronidací a sulfatací. Druhý z těchto způsobů může být rychle nasycen při dávkách překračujících terapeutické dávky. Malý podíl (méně než 4 %) se metabolizuje cytochromem P450 na aktivní meziprodukt (N-acetylbenzochinonimin), který se za normálních podmínek užívání rychle detoxikuje redukovaným glutathionem a vylučuje se močí po konjugaci s cysteinem a merkapturovou kyselinou. Avšak při masivním předávkování je množství tohoto metabolitu zvýšené.

## Eliminace

Tramadol a jeho metabolity se eliminují hlavně ledvinami. Poločas paracetamolu je u dospělých zhruba 2 až 3 hodiny. U dětí je kratší a u novorozenců a pacientů s cirhózou je mírně prodloužený. Paracetamol se eliminuje zejména tvorbou glukuro- a sulfo-konjugátových derivátů v závislosti na dávce. Méně než 9 % paracetamolu se vylučuje beze změny močí. Při renální nedostatečnosti je poločas obou sloučenin prodloužený.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

S fixní kombinací (tramadol a paracetamol) nebyly provedeny žádné předklinické studie k vyhodnocení karcinogenních nebo mutagenních účinků ani účinků na fertilitu.

U potomstva potkanů léčených perorálně kombinací tramadol/paracetamol nebyl pozorován žádný teratogenní účinek, který by mohl být přisouzen tomuto léku.

Bylo prokázáno, že kombinace tramadol/paracetamol je embryotoxická a fetotoxická u potkanů při dávkách toxických pro matku (50/434 mg/kg tramadolu/paracetamolu), což je 8,3násobek maximální terapeutické dávky u člověka. Při této dávce nebyl pozorován žádný teratogenní účinek. Toxicita pro embryo a plod vede k poklesu tělesné hmotnosti plodu a zvýšenému výskytu nadbytečných žeber. Nižší dávky způsobující méně závažný toxický účinek pro matku (10/87 a 25/217 mg/kg tramadolu/paracetamolu) nevedly k toxickým účinkům u embrya nebo plodu.

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

Výsledky testů karcinogenity neukazují na možnost potenciálního rizika tramadolu u lidí.

Studie na zvířatech s podáváním tramadolu prokázaly při velmi vysokých dávkách účinky na vývoj orgánů, osifikaci a neonatální mortalitu v souvislosti s toxicitou pro matku. Fertilita a vývoj potomstva zůstaly beze změny. Tramadol prochází placentou. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu samic ani samic.

Rozsáhlé výzkumy neukázaly žádný důkaz relevantního genotoxického rizika paracetamolu při terapeutických (tj. netoxických) dávkách.

Dlouhodobé studie u potkanů a myši neposkytly žádný důkaz relevantních tumorigenních účinků při dávkách paracetamolu, které nebyly toxické pro játra.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Prášková celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Kukuřičný škrob

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry 15B32209 žlutá

Hypromelóza 2910/3

Hypromelóza 2910/6

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E172)

Polysorbát 80

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Neprůhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2139/2

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

65/486/19-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 3. 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 6. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 2. 2026