

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 37,5 mg tramadólíum-chloridu a 325 mg paracetamolu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Popis produktu: takmer biele okrúhle tablety s deliacou ryhou, priemeru 12 mm.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg je indikovaný na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti.

Použitie Tramadol/Paracetamolu Xantis 37,5 mg/325 mg má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelievajúci (12 rokov a starší)

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

Dávkovanie sa musí upraviť podľa intenzity bolesti a podľa individuálnej vnímavosti pacienta. Všeobecne sa na liečbu bolesti má zvoliť najnižšia možná účinná dávka.

Úvodná odporúčaná dávka sú dve tablety Tramadol/Paracetamolu Xantis 37,5 mg/325 mg. Ďalšie dávky sa môžu podať, ako je potrebné, neprekračujúc 8 tabliet za deň (ekvivalent 300 mg tramadolu a 2 600 mg paracetamolu).

Dávkovací interval nemá byť kratší ako 6 hodín.

Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie, ako je striktné nevyhnutné (pozri tiež časť 4.4). Ak sa v dôsledku podstaty a závažnosti choroby vyžaduje opakované použitie alebo dlhodobá liečba Tramadol/Paracetamolom Xantis 37,5 mg/325 mg, potom sa má uskutočniť starostlivé, pravidelné sledovanie (ak je to možné s prestávkami v liečbe), aby sa zistilo, či je pokračovanie liečby nevyhnutné.

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 12 rokov sa účinné a bezpečné použitie Tramadol/Paracetamolu Xantis 37,5 mg/325 mg nestanovilo. Liečba tejto populácie sa preto neodporúča.

Starší pacienti

Úprava dávkovania zvyčajne nie je potrebná u pacientov mladších ako 75 rokov bez klinických prejavov renálnej alebo hepatálnej insuficiencie. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť predĺžená eliminácia. Preto je v nevyhnutných prípadoch potrebné predĺžiť interval dávkovania lieku podľa potrieb pacienta.

Renálna insuficiencia/dialýza a porucha funkcie pečene

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou je eliminácia tramadolu predĺžená. U týchto pacientov je potrebné podľa ich potrieb starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi dávkami.

Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

Tablety sa majú prehltnúť celé s dostatočným množstvom tekutiny. Nesmú sa lámať alebo žuť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg sa nemá podávať pacientom, ktorí súčasne užívajú inhibítory MAO alebo v priebehu 14 dní po ich vysadení (pozri časť 4.5),
- závažná porucha funkcie pečene,
- liečbou nekontrolovaná epilepsia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

U dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sa maximálna dávka 8 tabliet Tramadol/Paracetamolu Xantis 37,5 mg/325 mg nesmie prekročiť. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacienti majú byť upozornení, že bez pokynu lekára nemajú prekročiť odporúčanú dávku a nemajú súbežne používať žiadny iný paracetamol (vrátane voľnopredajného) alebo lieky obsahujúce tramadólum-chlorid.

Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg sa pri závažnej insuficiencii obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) neodporúča.

Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg sa nemá používať pri závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s necirhotickým alkoholovým ochorením pečene sú väčšie riziká predávkovania paracetamolom. V stredne závažných prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.

Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg sa neodporúča pri závažnej respiračnej insuficiencii.

Tramadol nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých na opioidoch. I keď je tramadol agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfinu.

Krče boli zaznamenané u pacientov liečených tramadolom, ktorí boli náchylní k záchvatom alebo užívali iné lieky, ktoré znižujú prah pre vznik krčov, obzvlášť selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálnymi pôsobiace analgetiká alebo lokálne

anestetiká. Epileptickí pacienti kontrolovaní liečbou alebo pacienti náchylní ku kŕčom sa majú liečiť Tramadol/Paracetamolom Xantis 37,5 mg/325 mg iba za nevyhnutných okolností. U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu presahujú odporúčaný horný limit dávky. Súbežné použitie opioidných agonistov-antagonistov (nalbufin, buprenorfín, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9). Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Opatrenia pri používaní

Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg sa má používať so zvýšenou opatnosťou u pacientov závislých na opioidných alkaloidoch alebo u pacientov s úrazom hlavy, u pacientov náchylných ku konvulzívnym poruchám, poruchám žlčových ciest, v šokovom stave, v pozmenenom stave vedomia z neznámych príčin, s problémami ovplyvňujúcimi centrum dýchania alebo dýchaciu funkciu alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatotoxicitu.

Tramadol v terapeutických dávkach má potenciál spôsobiť príznaky z vysadenia. Zriedkavo sa zaznamenali prípady závislosti a abúzu (pozri časť 4.8).

Môžu sa vyskytnúť príznaky z vysadenia podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov (pozri časť 4.8).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie je kontraindikované s nasledujúcimi látkami

- Neselektívne inhibítory MAO

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

- A-selektívne inhibítory MAO

Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

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

- B-selektívne inhibítory MAO

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

V prípade súčasnej liečby inhibítormi MAO sa musí pred liečbou tramadolom urobiť dvojtýždňový odklad.

Neodporúča sa súbežné použitie s nasledujúcimi látkami

- Alkohol

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík.

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

Vyhnúť sa užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

- Karbamazepín a iné induktory enzýmov

Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania kvôli zníženej plazmatickej koncentrácii tramadolu.

- Agonisty-antagonisty opioidov (buprenorfin, nalbufin, pentazocín)

Zníženie analgetického účinku kompetitívnym blokujúcim účinkom na receptoroch s rizikom výskytu syndrómu z vysadenia.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť

- Súbežné terapeutické užívanie tramadolu a sérotonergických liekov ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Iné opioidové deriváty (vrátane antitusických liekov a substitučných režimov), benzodiazepíny a barbituráty.
V prípade predávkovania je zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne.
- Iné centrálné tlmivé lieky, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusických liekov a substitučných režimov), barbituráty, benzodiazepíny, iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálné pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén. Tieto lieky môžu spôsobiť zvýšený centrálny útlm. Účinok na bdelosť môže vedenie motorových vozidiel a obsluhu strojov urobiť nebezpečnými.
- Keď sa podáva Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg súčasne s látkami podobnými warfarínu, má sa, ak je to medicínsky vhodné, vykonávať periodické hodnotenie protrombínového času z dôvodu hlásení o zvýšenom INR.
- Iné lieky, ktoré inhibujú CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu), prípadne tiež metabolizmus aktívnych O-demetylovaných metabolitov. Klinická závažnosť takejto interakcie sa neštudovala.
- Tramadol môže vyvolať kŕče a zvýšiť potenciál pre vznik kŕčov u týchto liekov: selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklické antidepresíva, antipsychotiká a ďalšie lieky znižujúce prah pre vznik kŕčov (ako je napr. bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol).
- Rýchlosť absorpcie paracetamolu môže byť zvýšená metoklopramidom alebo domperidónom a redukovaná cholestyramínom.
- V obmedzenom počte skúšaní predoperačnej alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT3 antagonistu ondansetrónu vzrástla potreba tramadolu u pacientov s pooperačnými bolesťami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Keďže Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa používať v gravidite.

Údaje týkajúce sa paracetamolu

Epidemiologické štúdie použitia v gravidite u ľudí nepreukázali škodlivé účinky spôsobené paracetamolom používaným v odporúčaných dávkach.

Údaje týkajúce sa tramadolu

Tramadol sa nemá užívať počas gravidity, pretože neexistuje dostatočný dôkaz schopný stanoviť bezpečnosť tramadolu u gravidných žien. Tramadol podávaný pred a počas pôrodu neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny rýchlosti dýchania, ktoré zvyčajne nie sú klinicky relevantné. Dlhodobá liečba počas gravidity môže viesť k príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návykovosti.

Dojčenie

Keďže Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia.

Údaje týkajúce sa paracetamolu

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje nekontraindikujú dojčenie u žien užívajúcich jednozložkové lieky obsahujúce len paracetamol.

Údaje týkajúce sa tramadolu

Tramadol a jeho metabolity sa našli v malých množstvách v materskom mlieku. Dieťa môže užiť okolo 0,1 % dávky podanej matke. Tramadol sa nemá užívať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tramadol môže spôsobiť ospalosť alebo závraty, ktoré sa môžu stupňovať alkoholom alebo inými CNS tlmivými látkami. Ak sa prejaví tento vplyv, pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky zoradené podľa frekvencie sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno stanoviť z dostupných údajov).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických skúšaní uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadol boli nauzea, závraty a spavosť, pozorované u viac ako 10 % pacientov.

Psychické poruchy

Časté: zmätenosť, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, eufória), poruchy spánku

Menej časté: depresia, halucinácie, nočné mory, amnézia

Zriedkavé: lieková závislosť

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závraty, spavosť

Časté: bolesť hlavy, chvenie

Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, tinitus

Zriedkavé: ataxia, kŕče

Neznáme: sérotonínový syndróm

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: hypertenzia, palpitácie, tachykardia, arytmia

Sledovanie po uvedení lieku na trh

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: abúzus

Poruchy oka

Zriedkavé: neostré videnie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea

Časté: vracanie, zápcha, suchosť v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia

Menej časté: dysfágia, meléna

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: zvýšenie pečeňových transamináz

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: potenie, pruritus

Menej časté: kožné reakcie (napr. vyrážky, urtikária)

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: albuminúria, poruchy močenia (dyzúria a retencia moču)

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hypoglykémia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: triaška, návaly tepla, bolesť hrudníka

Hoci sa počas klinických skúšaní nepozorovali nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré súvisia s podávaním tramadolu alebo paracetamolu, nedá sa ich výskyt vylúčiť:

Tramadol

Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps.

Postmarketingové sledovanie tramadolu odhalilo zriedkavé zmeny účinku warfarínu, vrátane predĺženia protrombínového času.

Zriedkavé prípady: alergické reakcie s respiračnými príznakmi (napr. dyspnoe, bronchospazmus, dýchavičnosť, angioneurotický edém), anafylaxia, zmeny chuti, motorická slabosť a ťtľm dýchania.

Po podaní tramadolu sa môžu vyskytnúť psychické vedľajšie účinky, ktorých charakter a intenzita sa individuálne menia (v závislosti od osobnosti a dĺžky liečby). Tieto účinky zahŕňajú zmeny nálady (zvyčajne povznesená nálada, príležitostne dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny v kognitívnej a senzorickej kapacite (napr. poruchy vnímania osobnosti). Zaznamenalo sa zhoršenie astmy, i keď sa príčinný vzťah nepotvrdil.

Môžu sa vyskytnúť nasledovné príznaky reakcií z vysadenia, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov: vzrušenie, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli nasledovné iné symptómy, keď sa tramadólum-chlorid náhle prestal užívať: panické ataky, závažná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinitus a neobvyklé CNS symptómy.

Paracetamol

Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita, vrátane kožných vyrážok. Hlásené boli veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií. Zaznamenali sa poruchy krvotvorby, vrátane trombocytopénie a agranulocytózy, ktoré sa však nevyhnutne príčinne nevzťahujú k paracetamolu.

Niekoľko hlásení naznačuje, že paracetamol môže vyvíjať hypoprotrombinémiu, keď sa podáva s liečivami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

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

Príznaky predávkovania tramadolom

Pri intoxikácii tramadolom sa v zásade očakávajú podobné príznaky ako u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opiooidov). Tieto účinky zahŕňajú predovšetkým miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až po kómu, kŕče a respiračný útlm až po zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Príznaky predávkovania paracetamolom

Predávkovanie sa týka najmä malých detí. Symptómy predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách sú bledosť, nevoľnosť, vracanie, nechutenstvo a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže objaviť 12 až 48 hodín po užití. Môžu sa vyskytnúť abnormality glukózového metabolizmu a metabolická acidóza. Pri závažnej otrave sa môže poškodenie pečene vyvinúť do encefalopatie, kómy a smrti. Akútne renálne zlyhanie s akútnou tubulárnou nekrózou sa môže rozvinúť dokonca za neprítomnosti závažného poškodenia pečene. Hlásili sa srdcové arytmie a pankreatitída. Poškodenie pečene je možné u dospelých, ktorí užili 7,5-10 g alebo viac paracetamolu. Stanovilo sa, že prebytočné množstvá toxických metabolitov (zvyčajne primerane detoxikované glutatiónom, keď sa užívajú normálne dávky paracetamolu) sa ireverzibilne viažu na pečňové tkanivo.

Záchranná liečba

Okamžitý presun na špecializovanú jednotku.

Podpora dýchacích a obehových funkcií.

Pred začatím liečby sa musia čo najskôr po predávkovaní odobrať vzorky krvi na meranie plazmatickej koncentrácie paracetamolu a tramadolu a vykonanie pečňových testov.

Pečňové testy sa vykonávajú na začiatku (predávkovania) a opakovane každých 24 hodín. Zvyčajne sa pozoruje zvýšenie hepatálnych enzýmov (AST, ALT), ktoré sa po jednom alebo dvoch týždňoch normalizuje.

Vyprázdiť žalúdok prinútením pacienta k vracaniu (ak je pacient pri vedomí) podráždením alebo výplachom žalúdka.

Musia sa začať podporné opatrenia, ako udržanie priechodnosti dýchacích ciest a udržanie kardiovaskulárnych funkcií; na odvrátenie dychového útlmu sa má použiť naloxón; kŕče sa môžu kontrolovať diazepamom.

Tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Preto liečba akútnej intoxikácie Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg len hemodialýzou alebo hemofiltráciou nie je vhodná na detoxikáciu.

Okamžitá liečba je v starostlivosti pri predávkovaní paracetamolom podstatná. Pacienti sa musia urgentne hospitalizovať na okamžité ošetrovanie i napriek nedostatku významných včasných príznakov a každý dospelý alebo dospievajúci, ktorý užil okolo 7,5 g alebo viac paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, alebo každé dieťa, ktoré užilo ≥ 150 mg/kg paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, musí podstúpiť výplach žalúdka. Koncentrácie paracetamolu v krvi sa musia merať neskôr ako 4 hodiny po predávkovaní, aby bolo možné určiť riziko rozvoja poškodenia pečene (pomocou normogramu predávkovania paracetamolom). Môže sa vyžadovať podávanie perorálneho metionínu alebo intravenózneho N-acetylcysteínu (NAC), ktoré môžu mať priaznivý účinok až do aspoň 48 hodín po predávkovaní.

Podávanie intravenózneho NAC je najpriaznivejšie, keď sa začne do 8 hodín od užitia nadmernej dávky. Avšak NAC sa má podať aj vtedy, keď je čas podania vyšší ako 8 hodín po predávkovaní a má pokračovať v priebehu celého terapeutického postupu. Liečba NAC musí začať ihneď, keď je podozrenie na masívne predávkovanie. Musia byť dostupné všeobecné podporné opatrenia. Bez ohľadu na hlásené množstvo užitého paracetamolu, antidotum paracetamolu, NAC, sa má podať perorálne alebo intravenózne čo najrýchlejšie ako je to možné. Ak je to možné, do 8 hodín po predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami, ATC kód: N02AJ13

ANALGETIKÁ

Tramadol je opioidné analgetikum, ktoré pôsobí na centrálny nervový systém. Tramadol je čistý neselektívny agonista μ , δ a κ opioidných receptorov s vyššou afinitou k μ receptorom. Iné mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho analgetickému účinku sú inhibícia spätného neuronálneho vychytávania noradrenalinu a zlepšenie uvoľňovania sérotonínu. Tramadol má antitusický účinok. Široký rozsah analgetických dávok tramadolu nemá na rozdiel od morfinu tlmivý účinok na dýchanie. Podobne sa nemení ani gastrointestinálna motilita. Účinok na kardiovaskulárny systém je obyčajne slabý. Sila tramadolu sa stanovila na jednu desatinu až jednu šestinú morfinu.

Presný mechanizmus analgetických vlastností paracetamolu je neznámy a môže zahŕňať centrálnu a periférnu účinky.

Tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg je vo WHO rebríčku bolesti zaradený ako analgetikum II. stupňa a lekár ho musí podľa toho využívať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol sa podáva v racemickej forme a [-] a [+] formy tramadolu a jeho metabolit M1 sa zistili v krvi. Hoci sa tramadol po podaní rýchlo absorbuje, jeho absorpcia je pomalšia (a jeho polčas dlhší) ako u paracetamolu.

Po jednorazovom perorálnom podaní tablety tramadolu/paracetamolu (37,5 mg/325 mg) sa dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] po 1,8 hodine a 4,2 μ g/ml (paracetamol) po 0,9 hodine. Priemerné eliminačné polčasy $t_{1/2}$ sú 5,1/4,7 hod. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 2,5 hod. (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní tramadolu/paracetamolu 37,5 mg/325 mg zdravým dobrovoľníkom nepozorovala žiadna klinicky významná zmena kinetických parametrov každého jednotlivého liečiva v porovnaní s parametrami liečiv používaných samostatne.

Absorpcia

Racemát tramadolu sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom podaní 100 mg dávky je približne 75 %. Po opakovanom podaní je biologická dostupnosť zvýšená a dosiahne približne 90 %.

Po perorálnom podaní tramadolu/paracetamolu 37,5 mg/325 mg je absorpcia paracetamolu rýchla a skoro úplná, a prebieha prevažne v tenkom čreve. Maximálne plazmatické koncentrácie paracetamolu sa dosiahnu za hodinu a nie sú ovplyvnené súbežným podaním tramadolu.

Perorálne podanie tramadolu/paracetamolu 37,5 mg/325 mg s jedlom nemá významný vplyv na maximálnu plazmatickú koncentráciu alebo rozsah absorpcie buď tramadolu alebo paracetamolu, preto Tramadol/Paracetamol Xantis 37,5 mg/325 mg sa môže podávať nezávisle od príjmu jedla.

Distribúcia

Tramadol má vysokú afinitu k tkanivám ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Väzba na plazmatické bielkoviny je okolo 20 %.

Ukazuje sa, že paracetamol sa značne distribuuje do väčšiny telesných tkanív okrem tukového. Jeho zdanlivý distribučný objem je okolo 0,9 l/kg. Na plazmatické proteíny sa viaže relatívne malá časť (~ 20 %) paracetamolu.

Biotransformácia

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

Tramadol sa metabolizuje O-demetyláciou (katalyzovanou enzýmom CYP2D6) na M1 metabolit a N-demetyláciou (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 je ďalej metabolizovaný N-demetyláciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Plazmatický eliminačný polčas M1 je 7 hodín. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnejší než pôvodný liek. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako tramadolu a ich prínos ku klinickému účinku sa pravdepodobne opakovaným podaním nemení. Paracetamol sa metabolizuje hlavne v pečeni dvomi hlavnými hepatálnymi cestami: glukuronidáciou a sulfatáciou. Druhá cesta sa môže rýchlo saturovať vyššími ako terapeutickými dávkami. Malá časť (menej ako 4 %) sa metabolizuje cez cytochróm P450 na aktívny medziprodukt (N-acetylbenzochinónimín), ktorý sa za normálnych podmienok použitia rýchlo detoxikuje redukovaným glutatiónom a po konjugácii na cysteín a kyselinu merkaptánovú sa vylučuje do moču. Pri veľkom predávkovaní sa však množstvo tohto metabolitu zvyšuje.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sa eliminujú hlavne obličkami. Polčas paracetamolu u dospelých je približne 2 až 3 hodiny. U detí je kratší a u novorodencov a pacientov s cirhózou je trochu dlhší. Paracetamol sa eliminuje hlavne formou od dávky závislých glukuro- a sulfo- konjugovaných derivátov. Menej ako 9 % nezmeneného paracetamolu sa vylučuje do moču. Pri renálnej insuficiencii je polčas oboch zložiek predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa predklinické štúdie s fixnou kombináciou (tramadol a paracetamol) na hodnotenie jej karcinogénnych a mutagénnych účinkov a jej účinkov na fertilitu.

V potomstve potkanov perorálne liečených kombináciou tramadol/paracetamol sa nepozoroval teratogénny účinok, ktorý by sa mohol prísúdiť lieku.

Kombinácia tramadol/paracetamol v dávke toxickej u samíc potkanov (50/434 mg/kg) sa ukázala byť embryotoxickou a fetotoxickou. Išlo o 8,3-násobok maximálnej terapeutической dávky u ľudí. Teratogénny účinok sa pri tejto dávke nepozoroval. Embryotoxicita a fetotoxicita mali za následok zníženú hmotnosť plodu a zvýšenie nadpočetných rebier. Nižšie dávky spôsobujúce menej závažný materno-toxický účinok (10/87 a 25/217 mg/kg tramadólum-chlorid/paracetamol) nemali za následok toxické účinky na embryo alebo plod.

Výsledky štandardných testov mutagenicity neodhalili potenciálne genotoxické riziko užívania tramadolu pre ľudí. Výsledky testov na karcinogenitu nenaznačili potenciálne riziko tramadolu pre ľudí.

Štúdie s tramadolom na zvieratách odhalili, vo veľmi vysokých dávkach, účinok na vývoj orgánov, osifikáciu a novorodeneckú úmrtnosť súvisiacu s maternotoxicitou. Reprodukčná fertilita a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol prechádza cez placentu. Účinok na fertilitu po perorálnom podaní tramadolu v dávkach až do 50 mg/kg u samcov potkanov a 75 mg/kg u samíc potkanov sa nepozoroval.

Rozsiahle výskumy nepreukázali žiadny dôkaz relevantného genotoxického rizika paracetamolu v terapeutických (t. j. v netoxických) dávkach.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach neposkytli žiadny dôkaz relevantných tumorogénnych účinkov v nehepatotoxických dávkovaniach paracetamolu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob, predželatínovaný
povidón 25
sodná soľ kroskarmelózy
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister priehľadný PVC/PVdC rigidný/ALu, škatuľka
Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 alebo 100 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

XANTIS PHARMA LIMITED
Lemesou 5, EUROSURE TOWER
1st floor, Flat/Office 101
2112, Nicosia
Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

65/0238/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. apríla 2012

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04114-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2021