

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Medracet 37,5 mg/325 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 37,5 mg tramadol-hydrochloridu a 325 mg paracetamolu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: téměř bílé kulaté tablety s půlicí rýhou o průměru 12 mm.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Medracet je určen k symptomatické léčbě bolesti střední až silné intenzity.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Použití přípravku Medracet má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci tramadolu s paracetamolem.

Doporučená počáteční dávka je 2 tablety přípravku Medracet.

Podle potřeby lze podat další dávky až do maxima 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu) za den.

Dávka musí být upravena podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta. Obecně má být k léčbě bolesti vybrána nejnižší možná účinná dávka.

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Přípravek Medracet nemá být za žádných okolností podáván déle, než je bezpodmínečně nutné (viz také bod 4.4). Je-li vzhledem k charakteru nebo závažnosti choroby nutné opakované podávání nebo

dlouhodobá léčba přípravkem Medracet, má být pacient pečlivě a pravidelně monitorován (je-li to možné i s přestávkou v léčbě), aby bylo možné posoudit, zda pokračování v léčbě je nezbytné.

Děti

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

Starší pacienti

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

Renální insuficience/dialýza a porucha funkce jater

U pacientů s renální a/nebo jaterní insuficiencí je eliminace tramadolu zpomalena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat celé, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nesmějí kousat ani drtit.

Cíle léčby a přerušení

Před zahájením léčby přípravkem Medracet 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 progresu 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,
- Medracet se nesmí podávat pacientům, kteří současně užívají inhibitory MAO nebo během 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5),
- závažná porucha funkce jater,
- epilepsie, která není zvládnuta léčbou (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění:

U dospělých a dospívajících starších 12 let se nemá překračovat maximální denní dávka 8 tablet přípravku Medracet. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, má být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučené dávky, a že nemá současně užívat jakýkoli jiný paracetamol (včetně volně prodejného) nebo přípravky obsahující tramadol bez konzultace s lékařem.

Při těžké renální insuficienci (clearance kreatininu <10 ml/min) se přípravek Medracet nedoporučuje.

Pacienti s těžkou jaterní poruchou nesmějí přípravek Medracet užívat (viz bod 4.3). Rizika předávkování paracetamolem jsou vyšší u pacientů s necirhotickým poškozením jater vyvolaným alkoholem.

V případech středně těžkého poškození jater je třeba pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu.

Přípravek Medracet se nedoporučuje při těžké respirační insuficienci.

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

Byly hlášeny křeče u pacientů léčených tramadolem, kteří jsou náchylní ke křečím, nebo při užívání jiných léků, snižujících práh ke vzniku křečí, zvláště inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik. Léčení epileptici nebo pacienti se sklonem ke křečím nemají být přípravkem Medracet léčeni, pokud to není nezbytně nutné. Křeče byly popsány u pacientů užívajících tramadol v doporučených dávkách. Riziko se může zvýšit, překročí-li dávky tramadolu doporučenou horní hranici dávky.

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.

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

Metabolická acidóza

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

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky
Současné užívání přípravku Medracet 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 Medracet současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

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

Metabolismus CYP2D6

Tramadol je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu enzym chybí úplně, nemusí být dosaženo odpovídajícího analgetického účinku. Odhady naznačují, že tímto deficitem trpí až 7 % kavkazské populace. Pokud však pacient patří mezi ultrarychlé metabolizátory, existuje riziko rozvoje nežádoucích účinků opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách.

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

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 %

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 případech 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.

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 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.

Zvláštní opatření pro použití

Opatrnost vyžaduje podání přípravku Medracet pacientům závislým na opioidech nebo pacientům s kraniálním traumatem, pacientům náchylným ke křečím, s poruchami žlučového traktu, v šokovém stavu, s poruchou stavu vědomí neznámého původu, periferními či centrálními respiračními poruchami nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

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

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

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

Mohou se objevit abstinenní příznaky, podobné těm, které byly zaznamenány při odnětí opiátů, a to i při terapeutických dávkách (viz bod 4.8).

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

Medracet 37,5 mg/325 mg 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 serotoninergního syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost až kóma.
- Selektivními inhibitory MAO–A
Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO
Riziko vzniku serotoninergního syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost až kóma.
- Selektivními inhibitory MAO-B
Centrální excitace symptomů vzbuzující dojem serotoninergního syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost až kóma.
V případě léčby inhibitory MAO je nutné zahájit léčbu tramadolem nejdříve dva týdny po ukončení léčby inhibitory MAO.

Nedoporučuje se současné užívání s:

- Alkoholem
Alkohol zvyšuje sedativní efekt opioidních analgetik.
Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel či obsluze strojů.
Je nutné se vyhnout alkoholickým nápojům a lékům obsahujícím alkohol.
- Karbamazepinem a jinými induktory enzymů
Riziko snížené účinnosti a kratší doby působení způsobené poklesem plazmatických koncentrací tramadolu.
- Agonisty-antagonisty opioidů (buprenorfin, nalbuprin, pentazocin)
Redukce analgetického efektu kompetitivní bloádou receptorů s rizikem rozvoje abstinenních příznaků.

Současné užívání, které je nutné zvážit:

- 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).

- Současné terapeutické použití tramadolu a serotonergních látek, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), MAO inhibitory (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) benzodiazepiny a barbituráty. Zvyšují riziko respirační deprese, která může být v případě předávkování fatální.
- Ostatní látky působící tlumivě na CNS, jako jsou deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), barbituráty, benzodiazepiny, ostatní anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, talidomid a baklofen.
- 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 Medracet s gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem) může vést k útlumu dýchání, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo smrti.

Poruchy bdělosti mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů.

- Je-li přípravek Medracet podáván současně s látkami warfarinového typu, jsou vhodná pravidelná vyšetření protrombinového času z důvodu jeho možného prodloužení.
- Jiné léky, známé jako inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a erytromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demetylací) a také pravděpodobně metabolismus aktivních O-demetylovaných metabolitů. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.
- Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklická antidepresiva, antipsychotika a ostatní léky snižující práh pohotovosti ke křečím (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol) ke vzniku křečí.
- Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoklopramidem nebo domperidonem a absorpci snižuje kolestyramin.
- V omezeném množství studií zvyšovalo preoperační a postoperační podání antiemetika 5-HT3 antagonisty ondasteronu potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož je přípravek Medracet fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá se během těhotenství podávat.

- Informace vztahující se k paracetamolu:
Epidemiologické studie na těhotných ženách neprokázaly škodlivé účinky způsobené paracetamolem užívaným v doporučených dávkách.

- Informace vztahující se k tramadolu:

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

Kojení

Jelikož je přípravek Medracet fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá se užívat během kojení, anebo v opačném případě by během užívání přípravku Medracet mělo být kojení přerušeno.

- Informace vztahující se k paracetamolu:

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství. Dostupná publikovaná data nejsou důvodem ke kontraindikaci užívání léků obsahujících jedinou léčivou látku, paracetamol, 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 kojené 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo jinými centrálními depresanty. Pokud tyto účinky vyvolává, pacient nesmí řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle následující četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Psychiatrické poruchy:

Časté: zmatenost, změny nálady (úzkost, nervozita, euforie), poruchy spánku

Méně časté: deprese, halucinace, noční děsy, amnézie

Vzácné: vznik závislosti.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: závratě, spavost

Časté: bolest hlavy, třes

Méně časté: mimovolné svalové kontrakce, parestézie, tinnitus

Vzácné: ataxie, křeče.

Není známo: Serotoninový syndrom.

Srdeční poruchy:

Méně časté: hypertenze, palpitace, tachykardie a arytmie.

Postmarketingové sledování

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hypoglykémie, metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

Psychiatrické poruchy:

Velmi vzácné: abúzus

Poruchy oka:

Vzácné: rozmazané vidění.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: dyspnoe.

Není známo: škytavka.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea

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

Méně časté: dysfagie, meléna.

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: vzestup jaterních transamináz.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: pocení, pruritus

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

Poruchy ledvin a močových cest:

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Méně časté: třesavka, návaly horka, bolesti na hrudi.

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

Tramadol

- Ortostatická hypotenze, bradykardie, kolaps. (tramadol).
- V postmarketingových studiích tramadolu bylo ve vzácných případech zaznamenáno ovlivnění účinku warfarinu, včetně prodloužení protrombinového času.
- Vzácně: alergické reakce s respiračními příznaky (např. dušnost, bronchospasmus, sípavé dýchání, angioneurotický edém) a anafylaxe.
- Vzácně: změny chuti k jídlu, svalová slabost a respirační deprese.
- Po podávání tramadolu se mohou objevit také nežádoucí účinky na psychiku, jejichž intenzita a povaha mohou být u jednotlivých pacientů rozdílné (závisí na osobnosti a době trvání léčby). Ty zahrnují změny nálady (obvykle euforie, někdy dysforie), změny v aktivitě (obvykle snížení aktivity, občas zvýšení), změny poznávacích a smyslových funkcí (např. rozhodovací schopnost, poruchy vnímání).
- Byla popsána exacerbace astmatu, ačkoli kauzální vztah nebyl stanoven.
- Mohou se objevit abstinenční příznaky podobné těm, které jsou popsány po přerušení užívání opiátů, jako jsou: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky.

Další příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány po náhlém přerušení podávání tramadol hydrochloridu, byly: panické záchvaty, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestézie, tinnitus a neobvyklé CNS příznaky.

Paracetamol

- Nežádoucí účinky vyvolané paracetamolem jsou vzácné, ale může se objevit přecitlivělost včetně kožní vyrážky. Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí. Byly popsány případy krevní dyskrázie včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ale kauzální vztah k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán.
- Existuje několik hlášení, která naznačila možnost vzniku hypotrombopenie při současném podávání s látkami typu warfarinu. V jiných studiích protrombinový čas nebyl změněn.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

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

Léková závislost

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

Příznaky spojené s předávkováním tramadolem:

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

Příznaky spojené s předávkováním paracetamolem:

Riziko intoxikace hrozí hlavně u malých dětí. V průběhu prvních 24 hodin jsou příznaky předávkování paracetamolem: bledost, nauzea, zvracení, nechutenství a bolesti břicha. Poškození jater se může objevit za 12-48 hodin po podání. Mohou se objevit abnormality metabolismu glukosy a metabolická acidóza. V případě masivního předávkování, selhání jater může vést k rozvoji encefalopatie, kómatu a ke smrti.

Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou se může rozvinout dokonce i v případě chybějícího těžkého jaterního poškození. Byly popsány případy arytmií a pankreatitidy. Poškození jater je možné u dospělých po požití 7,5 – 10 g nebo většího množství paracetamolu. Předpokládá se irreverzibilní vazba nadměrného množství toxických metabolitů (normálně odbourávaných glutathionem, je-li paracetamol užíván v normálních dávkách) na jaterní tkáň.

Záchranná léčba:

- Okamžitý převoz na specializované oddělení.
- Udržování respiračních a oběhových funkcí.
- Před zahájením léčby je nutné co nejdříve po předávkování odebrat krev ke stanovení plazmatické koncentrace paracetamolu a tramadolu a vyšetření jaterních testů.
- Jaterní testy je nutné provést okamžitě po předávkování a opakovat po 24 hodinách. Obvykle dochází ke zvýšení hladiny jaterních enzymů (ALT, AST), které se normalizují po jednom až dvou týdnech.
- Je nutné vyprázdnit žaludek vyvoláním zvracení (je-li pacient při vědomí) nebo výplachem žaludku.
- Podpurná opatření, jako je zajištění volně průchodných dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí; v případě útlumu dýchání by se měl použít naloxon; při křečích podat diazepam.
- Odstranění tramadolu ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací je minimální. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem Medracet pomocí hemodialýzy nebo hemofiltrace není k detoxikaci vhodná.

Ke zvládnutí předávkování paracetamolem je základním předpokladem okamžitá léčba. I v případě, kdy nejsou přítomny klinicky signifikantní časné příznaky, pacient musí být co nejrychleji dopraven do nemocnice k zajištění okamžité lékařské péče 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 ≥ 150 mg/kg paracetamolu v posledních 4 hodinách, musí být proveden výplach žaludku. Koncentrace paracetamolu má být změřena za více než 4 hodiny po předávkování, aby bylo možné vyhodnotit riziko rozvoje poškození jater (za použití nomogramu pro předávkování paracetamolem). Perorální podání methioninu nebo i.v. podání N-acetyl cysteinu (NAC) se pro svůj příznivý efekt při podání do 48 hodin od předávkování ukázaly být nezbytné.

Intarvenózní podání NAC je účinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování, ale N-acetyl cystein se musí podat i v případě, že léčba začne později než za 8 hodin. Podávání musí pokračovat po celou dobu léčby. Léčba N-acetyl cysteinem musí být zahájena okamžitě při podezření na masivní předávkování. Musí být rovněž dostupná podpurná opatření.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, opioidní analgetika v kombinaci s neopioindními analgetiky
ATC kód: N02AJ13

ANALGETIKA

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

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

Přípravek Medracet je zařazen podle hodnocení WHO mezi analgetika II. stupně a měl by se užívat podle doporučení lékaře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po jednorázovém perorálním podání tablety tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) jsou maximální plazmatické koncentrace 64,3/55,5 ng/ml [(+) – tramadol /(-) – tramadol] a 4,2 µg/ml (paracetamol) dosaženy za 1,8 hodiny [(+)-tramadol/(-)-tramadol], respektive za 0,9 hodiny (paracetamol). Střední eliminační poločasy $t_{1/2}$ jsou 5,1 / 4,7 hodin [(+) – tramadol /(-) – tramadol] a 2,5 hodiny (paracetamol).

Ve farmakokinetických studiích s jednorázovým i opakovaným perorálním podáním přípravku Medracet zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné signifikantní změny kinetických parametrů jednotlivých léčivých látek ve srovnání s použitím léčivých látek samostatně.

Absorpce

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

Po podání přípravku tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg tablety je perorální absorpce paracetamolu rychlá a téměř úplná a odehrává se převážně v tenkém střevě. Maximální plazmatické koncentrace paracetamolu je dosaženo během 1 hodiny a není ovlivněna současným podáním tramadolu. Perorální podání přípravku tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg tablety současně s jídlem významně neovlivňuje maximální plazmatickou koncentraci nebo rozsah absorpce ani tramadolu, ani paracetamolu. Přípravek tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg tablety může být tedy podáván nezávisle na jídle.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Tramadol je metabolizován O-demetylací (katalyzátorem je enzym CYP2D6) na M1 metabolity, a N-demetylací (katalyzátor je enzym CYP3A) na M2 metabolity. Inhibice jednoho nebo obou typů izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6, které se podílejí na biotransformaci tramadolu, může ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu nebo jeho aktivního metabolitu. M1 je poté metabolizován N-demetylací a konjugací s glukuronovou kyselinou. Eliminační poločas metabolitu M1 je 7 hodin. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti, které jsou silnější než u původního léku. Plazmatické koncentrace metabolitu M1 jsou několikrát nižší než koncentrace tramadolu a jejich podíl na klinickém účinku se pravděpodobně opakovaným podáním nemění.

Paracetamol je metabolizován hlavně v játrech prostřednictvím dvou základních jaterních metabolických cest: glukuronidací a konjugací se sulfátem. Posledně jmenovaná může být rychle saturována při dávkách překračujících dávku terapeutické. Malá část (méně než 4%) je metabolizována cytochromem P450 na aktivní metabolit (N-acetyl benzochinamid), který je za normálních podmínek rychle detoxikován

glutathionem a vyloučen do moči po konjugaci s cysteinem a merkaptopurinovou kyselinou. V případě masivního předávkování je však množství tohoto metabolitu zvýšeno.

Eliminace

Tramadol a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. Poločas paracetamolu je u dospělých přibližně 2-3 hodiny. Kratší je u dětí a lehce prodloužený u novorozenců a u pacientů s cirhózou. Hlavním mechanismem vylučování paracetamolu je tvorba glukuronidových a sulfátových konjugátů, která závisí na výši dávky. Méně než 9% paracetamolu je vyloučeno v nezměněné formě močí. Při renální insuficienci je poločas obou složek prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Podle výsledků testů karcinogenity nelze usuzovat na možné riziko podávání tramadolu u lidí. Studie velmi vysokých dávek na zvířatech ukazují, že tramadol měl v dávkách toxických pro samici vliv na organogenezi, osifikaci a neonatální mortalitu. Fertilita, reprodukční schopnost a vývoj potomků nebyly ovlivněny. Tramadol prostupuje placentou. Při perorálním podání tramadolu až do dávky 50 mg/kg u potkaních samců a do dávky 75 mg/kg u potkaních samic nebyla jejich fertilita ovlivněna. Doplnující studie neprokázaly v terapeutických dávkách (tj. netoxických dávkách) žádný signifikantní genotoxický efekt paracetamolu.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neprokázaly žádné signifikantní riziko kancerogenity u paracetamolu podávaného v dávkách, které nejsou hepatotoxické.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Povidon 25

Sodná sůl kroskarmelózy

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr průhledný PVC/PVdC /Al, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 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 přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

65/218/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 3. 2012

Datum posledního prodloužení: 8. 6. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2025