

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Palgotal 75 mg/650 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 75 mg tramadol-hydrochloridu a 650 mg paracetamolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutohnědé, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, o rozměrech 18x9 mm, rádius 8 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Palgotal je určen k symptomatické léčbě bolesti střední až silné intenzity u dospělých a dospívajících starších 12 let.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Použití přípravku Palgotal má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem.

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

Doporučená počáteční dávka je 1 tableta přípravku Palgotal. Podle potřeby lze podat další dávky nepřesahující množství 4 tablet (odpovídá 300 mg tramadolu a 2 600 mg paracetamolu) za den.

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Palgotal 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 nedostatečnosti jater nebo ledvin. U pacientů starších 75 let může být prodloužena eliminace. Proto je v nezbytných případech nutné prodloužit dávkovací interval podle potřeby pacienta.

Porucha funkce ledvin/dialýza

U pacientů s poruchou funkce ledvin je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

Vzhledem k přítomnosti tramadolu se užívání přípravku Palgotal nedoporučuje pacientům s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 10 ml/min). V případě středně těžké renální insuficience (clearance kreatininu mezi 10–30 ml/min) má být dávkovací interval prodloužen na 12 hodin.

Jelikož je eliminace tramadolu hemodialýzou nebo hemofiltrací velmi pomalá, není po dialýze pro udržení analgetického účinku obvykle nutno podávat další dávku.

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 přípravek Palgotal podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Cíle léčby a přerušení

Před zahájením léčby přípravkem Palgotal 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).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí zapíjet dostatečným množstvím tekutiny.

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.
- Podávání pacientům, kteří 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 4 tablet přípravku Palgotal. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, má být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučenou dávku, a rovněž aby současně neužíval jakýkoli jiný přípravek obsahující paracetamol (včetně volně prodejného) nebo přípravky obsahující tramadol-hydrochlorid bez konzultace s lékařem.

Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) se přípravek Palgotal nedoporučuje. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí přípravek Palgotal užívat (viz bod 4.3). Rizika předávkování paracetamolem jsou vyšší u pacientů s necirhotickým poškozením jater vyvolaným alkoholem. V případech středně těžké poruchy funkce jater je třeba pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu.

Přípravek Palgotal se nedoporučuje při těžké respirační insuficienci.

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

Byly hlášeny křeče u pacientů léčených tramadolem, kteří jsou náchylní k záchvatům, nebo při užívání jiných léků snižujících práh ke vzniku záchvatů, zvláště selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik. Léčení epileptici nebo pacienti se sklonem k záchvatům mají být přípravkem Palgotal léčeni pouze tehdy, pokud jsou k tomu pádné důvody. Křeče 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 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 Palgotal a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky, může vést k sedaci, respirační depresi, kóma a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. Pokud se lékař rozhodne předepsat přípravek Palgotal, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby. Pacienty je nutné sledovat kvůli možným známkám a symptomům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto příznacích věděli (viz bod 4.5).

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.

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.

Metabolismus CYP2D6

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

Mezi obecné příznaky opioidní toxicity patří zmatenost, 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 %

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.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužití a závislost)

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

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, pocení, třes, zmatenost, dokonce kóma.

Selektivními inhibitory MAO-A

Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO: riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost, dokonce kóma.

Selektivními inhibitory MAO-B

Centrální excitace vzbuzující dojem serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost, dokonce kóma.

V případě nedávné léčby inhibitory MAO je nutné zahájit léčbu tramadolem s odstupem dvou týdnů.

Současné podávání se nedoporučuje s:

Alkoholem

Alkohol zvyšuje sedativní účinek opioidních analgetik. Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení dopravních prostředků 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, nalbupin, pentazocin)

Redukce analgetického účinku kompetitivní bloádou receptorů s rizikem rozvoje abstinčních příznaků.

Současné podávání, které je nutné zvážit

Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí u těchto léků: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), tricyklická antidepresiva, antipsychotika a další léčivé přípravky snižující práh pro vznik křečí (jako jsou bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).

Současné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), triptany, 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), 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, thalidomid a baklofen.

Tyto léky mohou prohloubit centrální útlum. Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení dopravních prostředků 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 účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

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

Pokud se přípravek Palgotal podává současně s látkami typu warfarinu, je vhodné provádět periodické kontroly protrombinového času vzhledem ke hlášením o prodloužení INR.

Jiné léky známé jako inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a erythromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a také pravděpodobně metabolismus aktivních O-demethylovaných metabolitů. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.

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 ondansetronu potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.

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 přípravek Palgotal je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá být během těhotenství podáván.

Paracetamol

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.

Tramadol

Tramadol se nemá během těhotenství užívat, protože dostupná data jsou nedostatečná 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 přípravek Palgotal je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá být užíván během kojení.

Paracetamol

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství. Dostupné publikované údaje nejsou důvodem ke kontraindikaci užívání léků obsahujících jedinou léčivou látku, paracetamol, v době kojení.

Tramadol

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užití matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užití matkou upravené dle hmotnosti matky. Z tohoto důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

Fertilita

Výsledky sledování po uvedení na trh nenaznačují, že by tramadol ovlivňoval fertilitu.

Studie na zvířatech neukázaly vliv tramadolu na fertilitu. Studie posuzující vliv kombinace tramadolu a paracetamolu na fertilitu provedeny nebyly.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo jinými látkami působícími tlumivě na CNS. Pokud tyto účinky vyvolává, pacient nesmí řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u více než 10 % pacientů v klinických studiích s kombinací paracetamol/tramadol byly nauzea, závratě a ospalost.

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

Poruchy metabolismu a výživy

- Není známo: hypoglykémie.

Psychiatrické poruchy

- Časté: stav zmatenosti, změny nálady (úzkost, nervozita, euforie), poruchy spánku.
- Méně časté: deprese, halucinace, noční můry.
- Vzácné: léková závislost, delirium.

Postmarketingové sledování

- Velmi vzácné: abúzus léku.

Poruchy nervového systému

- Velmi časté: závratě, somnolence.
- Časté: bolesti hlavy, třes.
- Méně časté: mimovolné svalové kontrakce, parestezie, amnézie.
- Vzácné: ataxie, křeče, synkopa, poruchy řeči.
- Není známo: serotoninový syndrom (viz body 4.4 a 4.5)

Poruchy oka

- Vzácné: rozmazané vidění, mióza, mydriáza.

Poruchy ucha a labyrintu

- Méně časté: tinnitus.

Srdeční poruchy

- Méně časté: palpitace, tachykardie a arytmie.

Cévní poruchy

- Méně časté: hypertenze, nával horka.

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, flatulence.

- Méně časté: dysfagie, meléna.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

Poruchy ledvin a močových cest

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Méně časté: třesavka, bolest na hrudi.

Vyšetření

- Méně časté: zvýšení hladin jaterních aminotransferáz.

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

Tramadol

- Posturální hypotenze, bradykardie, kolaps.
- Postmarketingové sledování tramadolu ve vzácných případech odhalilo ovlivnění účinku warfarinu, včetně prodloužení protrombinového času.
- Vzácně: alergické reakce s respiračními příznaky (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaxe.
- Vzácně: změny chuti k jídlu, svalová slabost a respirační deprese.
- Po podávání tramadolu se mohou objevit nežádoucí účinky na psychiku, jejichž intenzita a povaha se u jednotlivých pacientů liší (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).
- Bylo hlášeno zhoršení astmatu, ačkoli kauzální vztah nebyl stanoven.
- Mohou se objevit abstinenční příznaky podobné těm, které se objevují po vysazení opiátů, jako jsou: agitovanost, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky. Další příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány po náhlém vysazení tramadolu-hydrochloridu, zahrnují: panické záchvaty, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestezii, tinnitus a neobvyklé CNS příznaky.

Paracetamol

- Nežádoucí účinky vyvolané paracetamolem jsou vzácné, ale může se objevit přecitlivělost včetně kožní vyrážky. Byly hlášeny případy krevní dyskrázie včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ale kauzální vztah k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán.
- Není známo: hemolýza u pacientů s již existující závažnou hemolytickou anémií nebo nedostatkem glukoso-6-fosfátdehydrogenázy.
- S neznámou frekvencí byly hlášeny anafylaktický šok a angioedém.
- S neznámou frekvencí byla hlášena metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou.
- Existuje několik hlášení, která naznačila možnost vzniku hypoprotrombinemie při současném podávání s látkami typu warfarinu. V jiných studiích protrombinový čas nebyl změněn.
- Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných kožních reakcí (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, exantematózní pustulóza).

Léková závislost

Opakované užívání přípravku Palgotal, 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).

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

4.9 Předávkování

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

Příznaky

Tramadol

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

Byl hlášen také serotoninový syndrom (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Paracetamol

Riziko intoxikace hrozí hlavně u malých dětí. V průběhu prvních 24 hodin jsou příznaky předávkování paracetamolem: bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolesti břicha. Poškození jater se může objevit za 12–48 hodin po požití.

Mohou se objevit abnormality metabolismu glukosy a metabolická acidóza. V případě těžké otravy může vést selhání jater k rozvoji encefalopatie, kómatu a smrti.

Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou se může rozvinout dokonce i bez těžkého jaterního poškození. Byly hlášeny arytmie a pankreatitida.

Poškození jater je u dospělých možné po požití 7,5–10 g nebo většího množství paracetamolu.

Předpokládá se ireverzibilní vazba nadměrného množství toxických metabolitů (normálně odbourávaných glutathionem, je-li paracetamol užíván v normálních dávkách) na jaterní tkáň.

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 k provedení jaterních testů.
- Provedení jaterních testů okamžitě po předávkování a opakovat je po 24 hodinách. Obvykle dochází ke zvýšení hladiny jaterních enzymů (ALT, AST), které se normalizuje po jednom až dvou týdnech.
- Vyprázdnění žaludku vyvoláním zvracení (je-li pacient při vědomí) nebo žaludeční laváží.
- Mají být zavedena podpůrná opatření, jako je zajištění volně průchodných dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí; k odvrácení respirační deprese se má použít naloxon; křeče mohou být kontrolovány pomocí diazepamu.

- Odstranění tramadolu ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací je minimální. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem Palgotal 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 provedena žaludeční laváž. Koncentrace paracetamolu v krvi má být změřena za více než 4 hodiny od předávkování, aby bylo možné vyhodnotit riziko rozvoje poškození jater (za použití nomogramu pro předávkování paracetamolem). Může být nezbytné perorální podání methioninu nebo i. v. podání N-acetylcysteinu (NAC), které při podání nejpozději do 48 hodin od předávkování může mít příznivý efekt. Intravenózní podání NAC je nejúčinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování. Nicméně se NAC musí podat i v případě, že léčba začne později než za 8 hodin od předávkování, a podávání musí pokračovat po celou dobu léčby. Léčba NAC musí být zahájena okamžitě při podezření na masivní předávkování. Musí být rovněž dostupná podpůrná opatření. Bez ohledu na množství požitého paracetamolu musí být perorální nebo i. v. léčba antidotem paracetamolu, N-acetylcysteinem, 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 neopiodními analgetiky, ATC kód: N02AJ13.

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Tramadol je čistý neselektivní agonista μ , δ a κ opioidních receptorů, s vyšší afinitou k receptorům μ . Jiné mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání norepinefrinu v neuronech a posílení uvolňování serotoninu. Tramadol má také antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nemá žádný tlumivý účinek na dýchání 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 centrální a periferní účinky.

Kombinace tramadol/paracetamol je zařazena podle hodnocení WHO mezi analgetika II. stupně a má být užívána podle doporučení lékaře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol je podáván v racemické formě a obě formy tramadolu [+] a [-] i jeho metabolitu M1 jsou prokazatelné v krvi. Ačkoli se tramadol po podání 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 μ g/ml (paracetamol) dosaženy za 1,8 hodiny [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 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 tramadolu/paracetamolu 37,5 mg/325 mg zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné klinicky významné 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 tramadolu/paracetamolu 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 tramadolu/paracetamolu současně s jídlem neovlivňuje signifikantně maximální plazmatickou koncentraci nebo rozsah absorpce ani tramadolu, ani paracetamolu, tudíž přípravek Palgotal může být podáván nezávisle na jídle.

Distribuce

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Na proteiny plazmy se váže asi 20 %. Zdá se, že paracetamol je široce distribuován do většiny tkání s výjimkou tkáně tukové. Jeho zdánlivý 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-demethylací (katalyzátorem je enzym CYP2D6) na M1 metabolity, a N-demethylací (katalyzátor je enzym CYP3A) na M2 metabolity. M1 je poté metabolizován N-demethylací a konjugací s glukuronovou kyselinou. Inhibice jednoho nebo obou typů izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6, které se podílejí na biotransformaci tramadolu, může ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu nebo jeho aktivního metabolitu. Eliminační poločas metabolitu M1 je 7 hodin. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti, které jsou silnější než u mateřské látky. Plazmatické koncentrace metabolitu M1 jsou několikrát nižší než koncentrace tramadolu a jejich podíl na klinickém účinku se pravděpodobně opakovaným podáváním nemění.

Paracetamol je metabolizován hlavně v játrech prostřednictvím dvou základních jaterních metabolických cest: glukuronidací a sulfatací. Poslední jmenovaná může být rychle saturována při dávkách překračujících terapeutické. Malá část (méně než 4 %) je metabolizována cytochromem P450 na aktivní metabolit (N-acetylbenzochinamid), který je za normálních podmínek rychle detoxikován glutathionem a vyloučen do moči po konjugaci s cysteinem a merkapturovou kyselinou. Avšak v případě masivního předávkování je 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 mírně prodloužený u novorozenců a u pacientů s cirhózou. Paracetamol je hlavně eliminován tvorbou glukuronidových a sulfátových derivátů, která závisí na výši dávky. Méně než 9 % paracetamolu je vyloučeno v nezměněné formě močí. Při nedostatečnosti ledvin je poločas obou složek prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K vyhodnocení kancerogenních 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 pozorovány žádné teratogenní účinky vztahující se k přípravku.

Kombinace tramadol/paracetamol se ukázala být toxická pro embryo a plod u potkanů při dávce toxické pro samici (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3násobku maximální dávky u člověka. 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 neodhalily možné riziko genotoxicity u člověka při užívání tramadolu.

Výsledky testů kancerogenity nenaznačují možné riziko tramadolu u člověka.

Studie velmi vysokých dávek na zvířatech ukazují, že tramadol v dávkách toxických pro samici měl 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 ovlivněna jejich fertilita.

Rozsáhlé studie neprokázaly v terapeutických (tj. netoxických) dávkách žádný signifikantní genotoxický účinek paracetamolu.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neprokázaly žádné signifikantní tumorigenní účinky paracetamolu podávaného v dávkách, které nejsou hepatotoxické.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Povidon 25 (E1201)

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Magnesium-stearát (E572)

Mastek

Hypromelosa

Makrogol 6000

Žlutý oxid železitý (E172)

Hnědý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 60 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

65/252/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 7. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 1. 2025