

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Partramec 37,5 mg/325 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 37,5 mg a paracetamolium 325 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žluté podlouhlé bikonvexní potahované tablety o délce 16,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Partramec je určen k symptomatické léčbě bolesti střední až silné intenzity.

Přípravek Partramec je určen pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let.

Použití přípravku Partramec 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 Partramec má být omezeno pacientům, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci tramadolu a paracetamolu.

Dávka má být upravena individuálně podle intenzity bolesti a citlivosti každého pacienta na léčbu.

Obecně se pro analgezii volí nejnižší účinná dávka.

Doporučená počáteční dávka je 2 tablety přípravku Partramec (odpovídá 75 mg tramadolu a 650 mg paracetamolu). Pokud je to nutné, lze podat další dávky až do maxima 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu) za den. Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Přípravek Partramec 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 Partramec, 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.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost léčby přípravkem Partramec nebyla u dětí mladších 12 let stanovena. U této skupiny není proto léčba doporučena.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku do 75 let bez klinicky zjevné jaterní nebo ledvinové nedostatečnosti není obvykle nutná žádná úprava dávky. U pacientů starších než 75 let může být eliminace prodloužena. Proto se doporučuje, aby interval mezi dávkami nebyl vzhledem k přítomnosti tramadolu kratší než 6 hodin.

Renální insuficience/Dialýza/Jaterní insuficience

U pacientů s insuficiencí ledvin a/nebo jater je eliminace tramadolu zpožděná.

U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit prodloužení intervalů dávkování v závislosti na potřebách pacienta.

Renální insuficience

Kvůli přítomnosti tramadolu není doporučeno použití přípravku Partramec u pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 10 ml/min).

V případech středně těžké renální insuficience (clearance kreatininu mezi 10-30 ml/min), má být prodloužen interval mezi dávkami na 12 hodin. Jelikož eliminace tramadolu hemodialýzou nebo hemofiltrací je velmi pomalá, není obvykle nutné k udržení analgetického účinku podávat po dialýze další dávku.

Jaterní insuficience

Přípravek Partramec nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

V případech lehčí poruchy funkce jater je nutné pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu podle potřeb pacienta (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

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

Cíle léčby a přerušení

Před zahájením léčby přípravkem Partramec 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 abstinčním 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,
- přípravek Partramec nemá být podáván 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 ve věku 12 let a starších nemá být překročena maximální dávka 8 tablet přípravku Partramec. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, má být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučené dávky (viz bod 4.2), a rovněž aby současně neužíval jakýkoli jiný přípravek s obsahem paracetamolu (včetně volně prodejných) nebo přípravky obsahující tramadol bez konzultace s lékařem.

- Při těžké renální insuficienci (clearance kreatininu < 10 ml/min) se přípravek Partramec nedoporučuje.
- U pacientů s těžkou poruchou funkce jater přípravek Partramec nemá být užíván (viz bod 4.3). Rizika předávkování paracetamolem jsou vyšší u pacientů s necirhotickým poškozením jater vyvolaným alkoholem. V lehčích případech je třeba pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu.
- Přípravek Partramec 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 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 Partramec léčeni, pokud to není nezbytně nutné. 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 (nalbufin, 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.

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.

Opatření pro použití

Současné užívání přípravku Partramec a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům má být současně předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Partramec současně se sedativy, má být použita nejnížší účinná dávka a doba trvání léčby má být co možná nejkratší.

Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky respirační deprese a sedace. V tomto ohledu je důrazně doporučeno informovat pacienty a jejich pečovatele, aby věděli o těchto příznacích (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.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Partramec, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Partramec může vést k OUD. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Partramec může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové psychoaktivní látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů nikotinové výrobky 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 Partramec 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.

Pokud u pacienta již léčba tramadolem není nutná, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenčním příznakům.

Opatrnost vyžaduje podání přípravku Partramec u pacientů:

- s poraněním lebky
- s náchylností ke křečím
- s poruchami žlučového traktu
- v šokovém stavu
- s poruchou stavu vědomí neznámého původu
- s poruchami ovlivňujícími respirační centrum či s poruchami dýchacích funkcí
- se zvýšeným nitrolebním tlakem.

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

Tramadol může i v terapeutických dávkách vyvolat po vysazení abstinenční příznaky. Vzácně byly hlášeny případy závislosti a zneužívání (viz bod 4.8).

Mohou se objevit abstinenční příznaky, podobné těm, které byly zaznamenány při vysazení opiátů a to i při krátkodobém podávání terapeutických dávek (viz bod 4.8). Abstinenčním příznakům se lze vyhnout postupným snižováním dávky v průběhu ukončování terapie, zvláště po dlouhodobém užívání.

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

Metabolismus CYP2D2

Tramadol je metabolizován jaterními enzymy CYP2D6. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu enzym chybí úplně, nemusí být dosaženo odpovídajícího analgetického účinku. Odhady ukazují, že tento deficit se může vyskytovat až u 7 % kavkazské populace. Pokud však pacient patří mezi ultrarychlé metabolizátory, existuje riziko rozvoje nežádoucích účinků opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách.

Obecné příznaky opioidní toxicity zahrnují zmatenost, somnolenci, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzeu, zvracení, zácpu a snížení chuti 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 % až 6,5 %
Asijská	1,2 % až 2 %
Kavkazská	3,6 % až 6,5 %
Řecká	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoevropská	1 % až 2 %

Pooperační 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 příznaků opioidní toxicity, včetně respirační deprese.

Děti s ohrožením respirační funkce

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

Sodík

Přípravek Partramec obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované 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 až kóma.

- *Selektivními inhibitory MAO-A*
Odvozeno od neselektivních inhibitorů MAO:
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost až kóma.
- *Selektivními inhibitory MAO-B*
Centrální excitační symptomy připomínající serotoninový syndrom: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost až kóma.

Mezi ukončením léčby inhibitory MAO a zahájením léčby tramadolem má být pauza dva týdny.

Nedoporučuje se současné užívání s:

- *Alkoholem*
Alkohol zesiluje sedativní účinek opioidních analgetik a může vyvolat poruchy dechu.
Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.
Je nutné se vyhnout alkoholickým nápojům a lékům, které obsahují alkohol.
- *Karbamazepinem a dalšími induktory enzymů*
Riziko snížené účinnosti a zkrácené doby trvání v důsledku poklesu plazmatických koncentrací tramadolu.
- *Agonisty-antagonisty opioidů (buprenorfin, nalbupfin, pentazocin)*
Snížení analgetického účinku kompetitivní blokádou receptorů s rizikem rozvoje abstinčních příznaků.

Současné užívání léků, které je třeba uvážit:

- Souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léčivých přípravků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).
- Jiné deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční léčbě), benzodiazepiny a barbituráty: Zvyšují riziko útlumu dechu, který může být v případě předávkování fatální.
- Jiné látky tlumící centrální nervový systém, jako jsou deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční léčbě), barbituráty, benzodiazepiny, jiná anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působících antihypertenziva, talidomid a baklofen.
Tyto účinné látky mohou prohloubit útlum CNS. Ovlivnění bdělosti může být nebezpečné při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů.
- Současné užívání přípravku Partramec s gabapentiny (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.
- Současné užívání opioidů se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Dávka a délka trvání současného užívání mají být omezeny (viz bod 4.4).
- Vzhledem k hlášení zvýšení INR (International Normalised Ratio) s větším krvácením a ekchymózou u některých pacientů je třeba opatrnosti při současné léčbě s kumarinem, a pokud je lékařsky indikováno, má být pravidelně kontrolován protrombinový čas při současném užívání přípravku Partramec s kumarinovými deriváty (jako je warfarin).

- Další látky, známé jako inhibitory CYP 3A4, jako je ketokonazol a erythromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a pravděpodobně také metabolismus aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.
- Tramadol může vyvolávat křeče a zvyšovat potenciál selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších léčiv snižujících práh pro vznik křečí (jako je bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol) způsobit záchvaty.
- Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena působením metoklopramidu nebo domperidonu a snížena cholestyraminem.
- U omezeného množství studií zvyšovalo podání antiemetika 5-HT3 antagonisty ondansetronu před a po operaci potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.
- Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož přípravek Partramec je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nesmí být během těhotenství podáván.

- 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 nesmí 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 Partramec je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá být užíván během kojení.

- Informace vztahující se k paracetamolu:
Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství. Dostupná publikovaná data nejsou důvodem ke kontraindikaci užívání léků obsahujících jedinou léčivou látku, paracetamol, v době kojení.
- Informace vztahující se k tramadolu:
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 toho důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

Fertilita

Post-marketingové sledování neumožňuje vyvodit závěry o účinku tramadolu na fertilitu. Studie provedené na zvířatech neumožňují vyvodit závěry o účinku tramadolu na fertilitu. Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility s kombinací tramadolu a paracetamolu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Partramec má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Partramec 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

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

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence MedDRA: 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).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy						hypoglykemie
Psychiatrické poruchy		stav zmatenosti, změna nálady, úzkost, nervozita, euforie, poruchy spánku	deprese, halucinace, noční můry, amnézie	léková závislost	nadměrné užívání (hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh)	
Poruchy nervového systému	závratě, somnolence	bolest hlavy, třes	mimovolní svalové kontrakce, parestezie	ataxie, křeče, synkopa		
Poruchy oka				rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus			
Srdeční poruchy			palpitace, tachykardie, arytmie			
Cévní poruchy			hypertenze, návaly horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dušnost			škytavka

Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolest břicha, dyspepsie, flatulence	dysfagie, melena			
Vyšetření			zvýšení hladin transamináz			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		hyperhidróza, pruritus	kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka)		velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí	
Poruchy ledvin a močových cest			albuminurie, poruchy močení (dysurie a retence moči)			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			třesavka, bolest 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.
- 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 psychiatrické poruchy, jejichž intenzita a povaha mohou být u jednotlivých pacientů rozdílné (závislé 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 popsáno zhoršení astmatu, ale příčinná souvislost nebyla stanovena.
- 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 tramadolu byly: panické záchvaty, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestázie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky.
- Není známo: serotoninový syndrom.

Paracetamol

- Nežádoucí účinky vyvolané paracetamolem jsou vzácné, ačkoli se může objevit přecitlivělost včetně kožní vyrážky. Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných kožních reakcí. Byly popsány případy abnormalit krevního obrazu včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ale kauzální vztah

- k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán.
- Existuje několik hlášení, která naznačila možnost vzniku hypoprotrombinémie při současném podávání s látkami typu warfarinu. V jiných studiích protrombinový čas nebyl změněn.
- Frekvence neznámá: 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 Partramec, 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Přípravek Partramec 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 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 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 smrti. Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou se může rozvinout dokonce i v případě bez těžkého jaterního poškození. Byly hlášeny případy arytmií a pankreatitidy.

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.

Akutní léčba:

- Okamžitý převoz na specializované oddělení.
- Udržování respiračních a oběhových funkcí.
- Před zahájením léčby je nutné co nejdříve 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.
- Podpůrná opatření, jako je zajištění volně průchodných dýchacích cest a udržování kardiiovaskulárních funkcí; v případě útlumu dýchání se má použít naloxon; při křečích podat diazepam.
- Odstranění tramadolu ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací je minimální. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem Partramec 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 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). Perorální podání methioninu nebo i.v. podání N-acetyl cysteinu (NAC), které mohou mít pozitivní účinek při podání až nejméně 48 hodin po předávkování, je nezbytné. I.v. 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 od předávkování, a podávání musí pokračovat po celou dobu léčby. Léčba N-acetyl cysteinem 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-acetyl cysteinem - zahájena co nejdříve, nejlépe v průběhu 8 hodin od předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky, tramadol a paracetamol, ATC kód: N02AJ13

Analgetika

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 noradrenalinu v neuronech a posílení uvolňování serotoninu. Tramadol má také antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nemá žádný tlumivý účinek na respiraci v širokém rozpětí terapeutických dávek. Stejně tak nemění gastrointestinální motilitu. Kardiiovaskulární účinky jsou obecně slabé. Účinnost tramadolu se uvádí mezi 1/10 a 1/6 účinku morfinu.

Mechanismus účinku

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

Přípravek Partramec je zařazen podle hodnocení WHO mezi analgetika II. stupně a má se užívat podle doporučení lékaře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol je podáván ve formě racemické směsi 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 přípravku Partramec jsou maximální plazmatické koncentrace 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 přípravku Partramec zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné klinické 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 Partramec 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 Partramec současně s jídlem neovlivňuje signifikantně maximální plazmatickou koncentraci nebo rozsah absorpce ani tramadolu, ani paracetamolu, tudíž přípravek Partramec může být 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-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 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 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 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 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 (50/434 mg/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 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.

Doplňující 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 rozsáhlé zkušenosti získané u lidí neprokázaly do současné doby jakékoli důkazy o reprodukční toxicitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu typ A
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10, 20, 30, 60 nebo 90 tablet v Al/PVC blistrech a v krabičce.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

65/494/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.6.2010
Datum posledního prodloužení: 10.1.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 2. 2025