

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Foxis 37,5 mg/325 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 37,5 mg tramadol- hydrochloridu a 325 mg paracetamolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá podlouhlá bikonvexní potahovaná tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Foxis je indikován k symptomatické léčbě středně silných až silných bolestí u dospělých a dospívajících od 12 let věku.

Použití přípravku Foxis má být vyhrazeno pro pacienty se středně silnými až silnými bolestmi, které se nezmírňují podáváním periferních analgetik a vyžadují kombinaci tramadol-hydrochloridu a paracetamolu (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí a dospívající (od 12 let věku)*

Přípravek Foxis se má podávat pouze pacientům se středně silnými až silnými bolestmi, u nichž se považuje za vhodnou kombinace tramadol-hydrochloridu a paracetamolu.

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

Doporučuje se počáteční dávka 2 potahované tablety přípravku Foxis. Podle potřeby je možno tuto dávku zvýšit, nemá však být vyšší než 8 potahovaných tablet (což představuje 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu) za den.

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Ze žádného důvodu se přípravek Foxis nemá užívat déle, než je naprosto nezbytné (viz bod 4.4).

Je-li vzhledem k charakteru a závažnosti onemocnění nutné opakované podávání nebo dlouhodobá léčba (a to pokud možno přerušovaná), je zapotřebí pacienta pečlivě pravidelně sledovat, aby bylo možné posoudit, zda je ještě nutné v léčbě pokračovat.

##### *Pediatrická populace*

Účinnost a bezpečnost přípravku Foxis u dětí do 12 let věku nebyla stanovena; proto se u této skupiny pacientů užívání přípravku nedoporučuje.

#### *Starší populace*

Úprava dávky 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.

#### *Porucha funkce ledvin/dialýza a porucha funkce jater*

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

U pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 10 ml/min) se užívání přípravku Foxis s ohledem na přítomnost tramadolu nedoporučuje. V případech středně těžké renální insuficience (clearance kreatininu 10 – 30 ml/min) je třeba prodloužit interval mezi dávkami na 12 hodin. Jelikož hemodialýzou nebo hemofiltrací se tramadol odstraňuje velmi pomalu, není obvykle po dialýze zapotřebí podávat další dávku k udržení analgezie.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmějí přípravek Foxis užívat (viz bod 4.3). V případech středně těžké jaterní dysfunkce je třeba pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami (viz bod 4.4).

#### *Cíle léčby a přerušeni*

Před zahájením léčby přípravkem Foxis 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 progresse základního onemocnění (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se polykají vcelku a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Nesmějí se pít ani kousat.

### **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 Foxis se nesmí podávat pacientům, kteří současně užívají inhibitory monoaminoxidázy nebo během dvou týdnů po jejich vysazení. (viz bod 4.5).
- Těžká porucha funkce jater.
- Epilepsie nekontrolovaná léčbou (viz bod 4.4).

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

#### Upozornění

- U dospělých a dospívajících od 12 let věku nesmí být překročena maximální denní dávka 8 potahovaných tablet přípravku Foxis. Aby nedošlo k neúmyslnému předávkování, je třeba pacienty poučit, že nesmějí doporučenou dávku překročit a že bez porady s lékařem nesmějí souběžně užívat žádný další lék (ani volně dostupný) obsahující paracetamol nebo tramadol-hydrochlorid.

- Při těžké renální insuficienci (clearance kreatininu < 10 ml/min) se přípravek Foxis nedoporučuje.
- Pacienti se těžkou poruchou funkce jater nesmějí přípravek Foxis užívat (viz bod 4.3). U pacientů s necirhotickým alkoholickým jaterním onemocněním je vyšší nebezpečí předávkování paracetamolem. V případech středně těžkou poruchou funkce jater je třeba pečlivě zvážit, zda není vhodné interval mezi dávkami prodloužit.
- U pacientů se těžkou respirační insuficiencí se přípravek Foxis nedoporučuje.
- U pacientů závislých na opioidech není tramadol indikován jako substituční léčba. Tramadol je sice agonista opioidů, nepotlačuje však abstinenci příznaky po vysazení morfinu.
- U predisponovaných pacientů léčených tramadolem nebo léky, jež mohou snižovat práh záchvatů, zejména selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklickými antidepresivy, antipsychotiky, centrálně působícími analgetiky nebo lokálními anestetiky, byly pozorovány křeče. Léčeným epileptikům nebo pacientům se sklonem ke křečím nemá být přípravek Foxis podáván, pokud to není zcela nezbytné. Křeče byly pozorovány i v případech, kdy pacienti tramadol užívali v doporučených dávkách. Riziko se může zvýšit, pokud dávky tramadolu překročí doporučenou horní hranici dávky.
- Současné užívání opioidních agonistů-antagonistů (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Poruchy dýchání ve spánku

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

#### 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:

<u>Populace</u>	<u>Prevalence (%)</u>
<u>africká/etiopská</u>	<u>29 %</u>
<u>afroamerická</u>	<u>3,4–6,5 %</u>
<u>asijská</u>	<u>1,2–2 %</u>
<u>kavkazská</u>	<u>3,6–6,5 %</u>
<u>řecká</u>	<u>6,0 %</u>
<u>maďarská</u>	<u>1,9 %</u>
<u>severoevropská</u>	<u>1–2 %</u>

#### 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.

#### Nedostatek adrenalinu

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní adrenální insuficienci vyžadující monitorování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky akutní nebo chronické adrenální insuficience mohou zahrnovat např. silnou bolest břicha, nevolnost a zvracení, nízký krevní tlak, extrémní únavu, sníženou chuť k jídlu a ztrátu hmotnosti.

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

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

#### Opatření pro použití:

Opatrnost se doporučuje, pokud je paracetamol podáván současně s flukloxacilinem kvůli zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření hladiny 5-oxoprolinu v moči.

Riziko ze současného užívání sedativních léků, jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzných léků: Současné užívání přípravku Foxis a sedativních léků, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům by současné předepisování těchto sedativních léků mělo být vyhrazeno pro pacienty, pro které nejsou možné alternativní možnosti léčby. Pokud se rozhodne předepsat přípravek Foxis současně se sedativy, má být použita nejnižší účinná dávka a doba souběžné léčby by měla být co nejkratší.

U pacientů je třeba pečlivě sledovat známky a příznaky respirační deprese a sedace. V tomto ohledu se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby si byli vědomi těchto příznaků (viz bod 4.5).

Přípravek Foxis se má užívat s opatrností u pacientů s kraniálním traumatem, u pacientů se sklonem ke křečím, s poruchou žlučových cest, v šokovém stavu nebo s poruchou vědomí z neznámého původu, u pacientů s poruchou dechového centra nebo respiračních funkcí nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

Předávkování paracetamolem může u některých pacientů způsobit jaterní toxicitu.

Abstinční příznaky, podobné těm, které se objevují během vysazení opiátů, se mohou objevit i při terapeutických dávkách a při krátkodobé léčbě (viz bod 4.8). Pokud u pacienta již léčba tramadolem není nutná, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinčním příznakům, zejména po dlouhodobé léčbě. Vzácně byly hlášeny případy závislosti a zneužívání (viz bod 4.8).

Po dlouhodobé léčbě (> 3 měsíce) analgetiky, užívanými každý druhý den nebo častěji, se může rozvinout nebo zhoršit bolest hlavy. Bolest hlavy způsobená nadměrným užíváním analgetik nemá být léčena zvýšením dávky. V takových případech má být po konzultaci s lékařem užívání analgetik přerušeno.

#### Pomocné látky

##### *Sodík*

Tento léčivý přípravek 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**

Souběžné podávání je kontraindikováno s:

- Neselektivními inhibitory MAO  
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, zmatenost, dokonce až kóma.
- Selektivními inhibitory MAO-A  
Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO.  
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, zmatenost, dokonce až kóma.
- Selektivními inhibitory MAO-B  
Centrální excitace vzbuzující dojem serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, zmatenost, dokonce až kóma.

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

#### Nedoporučuje se užívání souběžně s těmito látkami:

- Alkohol

Alkohol zvyšuje sedativní účinek opioidních analgetik.

Snížení pozornosti může být nebezpečné při řízení vozidel a obsluze strojů.

Je třeba, aby se pacienti vyvarovali požívání alkoholických nápojů a užívání léčivých přípravků, které alkohol obsahují.

- Karbamazepin a další induktory enzymů

Riziko snížení účinnosti a zkrácení doby účinku v důsledku snížené koncentrace tramadolu v plazmě.

U pacientů léčených induktory enzymů se může změnit metabolismus paracetamolu a zvýšit jeho hepatotoxický potenciál

- Agonisté/antagonisté opioidních receptorů (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)

Snížení analgetického účinku kompetitivní blokadou receptorů s rizikem vzniku abstinčního syndromu.

Současné užívání s dalšími látkami, které je nutné zvážit:

- Souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).
- Ostatní deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), barbituráty a benzodiazepiny.  
Zvýšené riziko respirační deprese, která může být při předávkování fatální.
- Ostatní látky potlačující činnost CNS, jako jsou další deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), barbituráty, gabapentinoidy, benzodiazepiny, ostatní anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen.  
Tyto léčivé látky mohou prohloubit centrální útlum. Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení vozidel a ovládání strojů.
- Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky.  
Souběžné 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. Dávka a doba souběžného užívání mají být omezeny (viz bod 4.4).
- Současné užívání přípravku Fofix s gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo smrti.
- Jelikož při souběžném užívání přípravku Fofix s léky typu warfarinu bylo hlášeno zvýšení INR, je zapotřebí pravidelně vyhodnocovat protrombinový čas.
- Další léčiva, o nichž je známo, že inhibují CYP3A4, jako je ketokonazol nebo erythromycin, mohou blokovat metabolismus tramadolu (N-demethylace) a pravděpodobně i metabolismus aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl dosud prozkoumán.
- Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí u selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších léčivých přípravků snižujících práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).
- Metoklopramid nebo domperidon může zvyšovat rychlost absorpce paracetamolu. Kolestyramin může absorpci snižovat.
- V omezeném počtu studií bylo pozorováno, že užívání antiemetika ondansetronu, antagonisty receptorů 5-HT<sub>3</sub>, v předoperačním nebo pooperačním období vyvolalo u pacientů s pooperačními bolestmi zvýšenou potřebu tramadolu.
- Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Jelikož je přípravek Foxis fixní kombinace léčivých látek obsahující tramadol, nemá se během těhotenství užívat.

#### *Informace vztahující se k paracetamolu*

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

#### *Informace vztahující se k tramadolu*

Nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro vyhodnocení bezpečnosti užití tramadolu u těhotných žen. Tramadol podávaný před porodem nebo v jeho průběhu nemá vliv na kontrakci dělohy. U novorozenců může způsobovat změny dechové frekvence, které však nejsou klinicky významné. Dlouhodobé užívání v těhotenství může u novorozenců po porodu vyvolávat v důsledku návyku abstinenční příznaky.

### Kojení

Jelikož je přípravek Foxis fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá se během kojení užívat nebo případně by během léčby přípravkem Foxis mělo být kojení přerušeno. Přerušování kojení obecně není nutné po jednorázové dávce přípravku Foxis.

#### *Informace vztahující se k paracetamolu*

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, jeho množství však není klinicky významné.

#### *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.

### Plodnost

Postmarketingové sledování nenaznačuje vliv tramadolu na fertilitu.

Studie na zvířatech neprokázaly vliv tramadolu na fertilitu (viz bod 5.3). Nebyla provedena žádná studie fertility s kombinací tramadolu a paracetamolu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol může vyvolávat ospalost nebo závratě, tento účinek se může zesilovat působením alkoholu nebo jiných léčiv tlumících CNS. Pokud se u pacienta tyto účinky objeví, nesmí pacient řídit ani obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s kombinací paracetamolu a tramadolu byly nauzea, závratě a spavost; ty byly pozorovány u více než 10 % pacientů.

Ke klasifikaci četnosti výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )  
Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )  
Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )  
Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )  
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: hypoglykemie

#### Psychiatrické poruchy

Časté: stav zmatenosti, změny nálady (úzkostné stavy, nervozita, euforie), poruchy spánku

Méně časté: deprese, halucinace, noční můry

Vzácné: delirium, léková závislost\*

#### Poruchy nervového systému

Velmi časté: závratě, spavost

Časté: bolest hlavy, třes

Méně časté: mimovolní svalové kontrakce, parestezie, amnézie

Vzácné: ataxie, záchvaty, synkopa, porucha řeči

Není známo: serotoninový syndrom

#### Poruchy oka

Vzácné: rozmazané vidění, mióza, mydriáza

#### Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

#### Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace, tachykardie, arytmie

#### Cévní poruchy

Méně časté: hypertenze, návaly horka

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe

Není známo: škytavka

#### Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjemy, bolesti břicha, dyspepsie, flatulence

Méně časté: dysfagie, meléna

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: hyperhidróza, svědění

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 aminotransferáz

#### Postmarketingové studie

Velmi vzácné: zneužívání

#### \*Léková závislost

Opakované užívání přípravku Foxis, 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).

Níže uvedené nežádoucí účinky nebyly v průběhu klinických studií pozorovány, ale jejich výskyt nelze v souvislosti s podáváním tramadolu nebo paracetamolu vyloučit:

#### Tramadol:

- Posturální hypotenze, bradykardie, mdloby (kolaps).
- Postmarketingové sledování tramadolu odhalilo vzácné případy ovlivnění účinku warfarinu, včetně prodloužení protrombinového času.
- Vzácné případy: alergické reakce s respiračními symptomy (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaktická reakce.
- Vzácné případy: změny chuti k jídlu, svalová slabost a respirační deprese.
- Po podání tramadolu se mohou objevit nežádoucí psychické účinky s individuálními rozdíly v intenzitě a povaze (v závislosti na osobnosti a délce léčby). Tyto účinky zahrnují změny nálady (obvykle povznesená nálada, někdy dysforie), změny aktivity (obvykle snížení, někdy zvýšení) a změny kognitivních a sensorických schopností (např. rozhodovací schopnost, poruchy vnímání).
- Byla hlášena exacerbace astmatu, kauzální vztah k léčivu však nebyl zjištěn.
- Mohou se objevit následující abstinenci příznaky, podobné jako u opioidů po přerušení léčby: agitovanost, úzkostné stavy, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální symptomy. Velmi vzácně byly po náhlém vysazení tramadol-hydrochloridu pozorovány tyto symptomy: panické ataky, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé CNS symptomy.

#### Paracetamol:

- Nežádoucí účinky paracetamolu jsou vzácné, může se však projevit přecitlivělost, včetně vyrážky. Byly hlášeny změny krevního obrazu, včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ale kauzální vztah k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán.
- Podle několika hlášení může paracetamol podávaný společně s látkami typu warfarinu způsobovat hypoprotrombinemii. Podle jiných studií se však protrombinový čas nemění.
- Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných kožních reakcí (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, ekzematózní pustulóza).

#### 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 Foxis je fixní kombinace léčivých látek. V případě předávkování se mohou projevovat symptomy toxicity tramadolu nebo paracetamolu, popřípadě obou těchto léčivých látek.

#### Symptomy předávkování tramadolem

V zásadě lze při intoxikaci tramadolem očekávat podobné symptomy, jaké se projevují u ostatních centrálně působících analgetik (opioidů). Mezi tyto příznaky patří zejména míoza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a respirační deprese, která může vyústit až v zástavu dechu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

#### Symptomy předávkování paracetamolem

Předávkování je nebezpečné, zejména u malých dětí. Symptomy během prvních 24 hodin zahrnují bledost, nauzeu, zvracení, anorexii a bolesti břicha. Během 12–48 hodin po požití paracetamolu může dojít k poškození jater. Může dojít ke změnám metabolismu glukózy a k metabolické acidóze. Při těžké intoxikaci může selhání jater vést až k encefalopatii, kómatu a smrti. I když nedojde k těžkému poškození jater, může se rozvinout akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou. Byly také hlášeny případy srdeční arytmie a pankreatitidy.

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

#### Urgentní léčba

- okamžitý převoz na specializované oddělení;
- udržování respiračních a oběhových funkcí;
- před zahájením léčby je nutné co nejdříve po předávkování odebrat krev ke stanovení koncentrace paracetamolu a tramadolu v plazmě a k provedení jaterních testů;
- jaterní testy je nutné provést na počátku (po předávkování) a následně je opakovat vždy po 24 hodinách. Obvykle se zjistí zvýšení hladiny jaterních enzymů (ALT, AST), které se po jednom až dvou týdnech vrací k normálním hodnotám;
- je třeba vyprázdnit žaludek, a to buď vyvoláním zvracení, pokud je pacient při vědomí, nebo gastrickou laváží;
- je třeba zahájit podpůrná opatření, jako je zajištění průchodnosti dýchacích cest a udržování kardiovaskulární funkce; k úpravě respirační deprese podat naloxon; při křečích podat diazepam.
- hemodialýzou nebo hemofiltrací se tramadol eliminuje z krve jen minimálně. Proto se tyto postupy jako detoxikační zákroky při akutní intoxikaci přípravkem Foxis nedoporučují.

Okamžitá léčba je při předávkování paracetamolem nezbytná. I v případě nepřítomnosti signifikantních časných symptomů je třeba pacienta neprodleně dopravit do nemocnice k zajištění okamžité lékařské péče. Pokud dospělý nebo dospívající požil zhruba 7,5 g paracetamolu nebo více během předchozích 4 hodin nebo pokud dítě požilo během předchozích 4 hodin více než 150 mg/kg paracetamolu, je třeba provést gastrickou laváž. Čtyři hodiny po předávkování je třeba stanovit koncentraci paracetamolu v krvi, aby bylo možno určit (za použití nomogramu předávkování paracetamolem) riziko poškození jater. Může být zapotřebí podat perorálně methionin nebo intravenózně N-acetylcystein (NAC), který může mít do 48 hodin po předávkování příznivý účinek. Intravenózní podání NAC je nejúčinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování. Nicméně se NAC má aplikovat i v případě, že od předávkování již uplynula doba delší než 8 hodin, a v aplikaci je třeba pokračovat po celou dobu léčby. Pokud je podezření, že předávkování bylo značné, je třeba léčbu pomocí NAC zahájit okamžitě. Musejí být dostupná všeobecná podpůrná opatření.

Bez ohledu na to, jaké množství paracetamolu postižený požil, je třeba NAC jako antidotum paracetamolu podat – ať již perorálně nebo intravenózně – co nejrychleji, pokud možno do 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  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidních receptorů, s vyšší afinitou k  $\mu$  receptorům. Dále k jeho analgetickému účinku přispívá inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvýšené uvolňování serotoninu. Tramadol má antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nevykazuje žádný tlumivý účinek na respiraci v širokém rozpětí analgetických dávek. Nemá vliv ani na gastrointestinální motilitu. Jeho kardiovaskulární účinky jsou obvykle mírné. Účinnost tramadolu se uvádí mezi 1/10 a 1/6 účinku morfinu.

U paracetamolu není přesný mechanismus analgetických vlastností známý; pravděpodobně zahrnuje centrální i periferní účinky.

V klasifikaci WHO představuje přípravek Foxis analgetikum 2. stupně a podává se podle doporučení lékaře.

#### Pediatrická populace

Účinek enterálního a parenterálního podání tramadolu byl zkoumán v klinických studiích u více než 2000 pediatrických pacientů, ve věku od novorozenců do 17 let. Léčba bolesti byla sledována ve studiích bolesti po operaci (především abdominální), po chirurgické extrakci zubu, z důvodu zlomenin, popálenin a traumat, a ostatních bolestivých stavů, které by pravděpodobně mohly vyžadovat analgetickou léčbu po dobu nejméně 7 dní.

Po jednorázovém podání dávek až 2 mg/kg nebo po opakovaném podání dávek až 8 mg/kg za den (až k maximální dávce 400 mg denně) byla shledána účinnost tramadolu superiorní vůči placebo a superiorní nebo ekvivalentní paracetamolu, nalbufinu, pethidinu a nízkým dávkám morfinu. Studie prokázaly účinnost tramadolu. Bezpečnostní profil tramadolu byl obdobný u dospělých a pediatrických pacientů starších 1 roku (viz bod 4.2).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol je podáván ve formě racemické směsi, přičemž v krvi je detekována [-] i [+] forma tramadolu i jeho metabolitu M1. Tramadol je po podání absorbován rychle, nicméně je jeho absorpce pomalejší (a poločas delší) než u paracetamolu.

Po jednorázovém perorálním podání potahované tablety obsahující tramadol + paracetamol (37,5 mg + 325 mg) je dosaženo maximální plazmatické koncentrace 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a maximální plazmatické koncentrace 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol), 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).

V rámci farmakokinetických studií na zdravých dobrovolnících nebyly po jednorázovém ani opakovaném perorálním podání tramadolu/paracetamolu pozorovány žádné významné změny kinetických parametrů obou léčivých látek v porovnání s podáním každé z těchto látek samostatně.

### Absorpce

Racemický tramadol je po perorálním podání absorbován rychle a téměř úplně. Střední absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 100 mg činí zhruba 75 %, po opakovaném podání stoupá až na přibližně 90 %.

Pokud jde o paracetamol, je po podání přípravku Foxis jeho perorální absorpce rychlá a téměř úplná a probíhá hlavně v tenkém střevě. Maximální koncentrace paracetamolu v plazmě je dosaženo po 1 hodině, přičemž současné podání s tramadolem na ni nemá vliv.

Perorální podání přípravku Foxis s jídlem nemá na koncentraci tramadolu nebo paracetamolu v plazmě ani na jejich rozsah absorpce žádný významný vliv; proto se může přípravek Foxis podávat nezávisle na jídle.

### Distribuce

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Na proteiny v plazmě se váže zhruba z 20 %.

Zdá se, že paracetamol je v široké míře distribuován do většiny tělních tkání mimo adipózní tkáň. Jeho zdánlivý distribuční objem činí přibližně 0,9 l/kg. Malý podíl paracetamolu (~20 %) se váže na proteiny v plazmě.

### Biotransformace

Tramadol je po perorálním podání extenzivně metabolizován. Zhruba 30 % dávky je v nezměněné formě vyloučeno v moči, kdežto 60 % dávky je vyloučeno ve formě metabolitů.

Tramadol je metabolizován O-demethylací katalyzovanou enzymem CYP2D6 na metabolit M1 a N-demethylací katalyzovanou enzymem CYP3A na metabolit M2. Metabolit M1 je pak dále metabolizován N-demethylací a konjugací s kyselinou glukuronovou. Eliminační poločas metabolitu M1 z plazmy je 7 hodin. Tento metabolit má analgetické účinky, které jsou silnější než u původního léčiva. Koncentrace metabolitu M1 v plazmě jsou několikanásobně nižší než koncentrace vlastního tramadolu a je nepravděpodobné, že by se klinický účinek po opakovaném podávání změnil.

Inhibice jednoho nebo obou typů izoenzymů CYP3A4 nebo CYP2D6, které se podílejí na biotransformaci tramadolu, může ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu nebo jeho aktivního metabolitu.

Paracetamol je metabolizován zejména v játrech, a to dvěma hlavními cestami: glukuronidací a konjugací se sulfátem. Druhá z obou cest se při dávkách vyšších než terapeutických může rychle saturovat. Malý podíl (menší než 4 %) je metabolizován cytochromem P450 na aktivní meziproduct N-acetyl-benzochinonimin, který je za normálních podmínek užívání rychle inaktivován redukováním glutathionem a po konjugaci s cysteinem a merkapturovou kyselinou vyloučen s močí. Při značném předávkování je ovšem množství tohoto toxického metabolitu zvýšené.

### Eliminace

Tramadol a jeho metabolity jsou vylučovány hlavně ledvinami. Eliminační poločas paracetamolu činí u dospělých zhruba 2–3 hodiny; u dětí je kratší a u novorozenců a pacientů s cirhózou je mírně prodloužený. Paracetamol je vylučován zejména tvorbou glukuronidových a sulfátových konjugátů, a to v závislosti na dávce. Z méně než 9 % je vyloučen v nezměněné formě močí. Při renální insuficienci se poločas obou složek prodlužuje.

### Pediatrická populace

U pacientů ve věku 1 rok až 16 let byla farmakokinetika tramadolu a O-desmethyltramadolu po jednorázovém nebo opakovaném perorálním podání shledána obecně podobná farmakokinetice u dospělých, po adjustaci dávky podle tělesné hmotnosti, ale s vyšší interindividuální variabilitou u dětí ve věku 8 let a mladších.

U dětí mladších 1 roku byla farmakokinetika tramadolu a O-desmethyltramadolu studována, avšak nebyla plně charakterizována. Dle informací ze studií zahrnujících tuto věkovou skupinu, se u novorozenců rychlost tvorby O-desmethyltramadolu cestou CYP2D6 plynule zvyšuje a předpokládá se, že asi v 1 roce je dosaženo stejné aktivity CYP2D6 jako u dospělých. Kromě toho, nezralý systém glukuronidace a renálních funkcí může vést k pomalé eliminaci a akumulaci O-desmethyltramadolu u dětí mladších 1 roku.

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

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

U této fixní kombinace tramadolu a paracetamolu nebyly provedeny žádné specifické předklinické studie k vyhodnocení jejich karcinogenních nebo mutagenních účinků či vlivu na plodnost.

U potomstva potkanů, jimž byla kombinace tramadolu/paracetamolu podávána perorálně, nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, které by bylo možno považovat za důsledek podávání přípravku.

U potkanů, jimž byla podána dávka toxická pro samici (50/434 mg/kg tramadolu/paracetamolu), tedy 8,3násobek maximální terapeutické dávky pro člověka, byly zjištěny embryotoxické a fetotoxické účinky. Teratogenní účinky nebyly ani při této dávce pozorovány. Embryotoxicita a fetotoxicita se projevila sníženou fetální hmotností a zvýšeným výskytem nadpočetných žeber. Nižší dávky, méně toxické pro samici (10/87 a 25/217 mg/kg tramadolu/paracetamolu), neměly na embryo ani na plod žádný toxický vliv.

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

Výsledky studií karcinogenity neprokázaly žádné potenciální riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech, kterým byly podávány vysoké dávky tramadolu toxické pro matku, byl zjištěn vliv na organogenezi, osifikaci a neonatální mortalitu. Reprodukční schopnost a vývoj potomků ovlivněny nebyly. Tramadol prochází placentou. Mužská a ženská plodnost nebyla ovlivněna.

Rozsáhlé šetření neprokázalo žádný relevantní důkaz genotoxického rizika při podávání paracetamolu v terapeutických (tj. netoxických) dávkách.

U paracetamolu podávaného v nehepatotoxických dávkách neprokázaly dlouhodobé studie na potkanech a myších žádné relevantní tumorigenní účinky.

Studie na zvířatech ani rozsáhlé zkušenosti u lidí neprokázaly reprodukční toxicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Předbobtnalý škrob

Kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 102)

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry 03K82345 žlutá (hypromelosa 2910/6 (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin, žlutý oxid železitý (E172))

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC-PVdC/Al blistry  
nebo  
PVC/Al blistry

Velikosti balení:

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 nebo 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

65/789/11-C

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

Datum první registrace: 7. 12. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 26. 2. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 7. 2024