

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100565
Разрешение №	68369
ВЗ/МА/МР	07-04-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Паратрамол 37,5 mg/325 mg филмирани таблетки
Paratramol 37.5 mg/325 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 37,5 mg трамадолов хидрохлорид (*tramadol hydrochloride*) и 325 mg парацетамол (*paracetamol*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светложълти, продълговати, двойноизпъкнали таблетки (дължина 16,5 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Паратрамол е показан за симптоматично лечение на умерена до силна болка.
Паратрамол е показан при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи.
Употребата на Паратрамол трябва да бъде ограничена само при пациенти, при които се прецени, че умерената до силна болка изисква комбинирането на трамадол и парацетамол (вж. също точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши (12 години и повече)

Употребата на Паратрамол трябва да се ограничи до пациенти, чиято умерена до силна болка изисква комбинацията на трамадол и парацетамол.

Дозата трябва да бъде индивидуално адаптирана в зависимост от интензитета на болката и чувствителността на конкретния пациент. По принцип, за постигане на аналгезия трябва да бъде избрана най-ниската ефективна доза.

Препоръчва се начална доза от две таблетки Паратрамол (еквивалентно на 75 mg трамадол и 650 mg парацетамол. При необходимост може да бъдат приети и допълнителни дози, ненадвишаващи 8 таблетки дневно (еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол). Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 6 часа.

При никакви условия Паратрамол не трябва да бъде прилаган за по-продължителен от необходимия период (вж. също точка 4.4). При необходимост от повторно приложение или продължително лечение с Паратрамол, в резултат на характера и тежестта на заболяването, е необходимо внимателно, редовно проследяване на пациента (с прекъсване на лечението, ако е възможно) за оценка на необходимостта от продължително лечение.

Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на Паратрамол не са установени при деца под 12-годишна



възраст. Ето защо не се препоръчва лечение в тази група.

Пациенти в старческа възраст

Обикновено не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст до 75 години без клинично проявена чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти над 75 години елиминирането може да бъде удължено. Ето защо, поради съдържанието на трамадол, при пациентите над 75 години се препоръчва минимален интервал между дозите не по-малко от 6 часа.

Бъбречна недостатъчност/диализа и чернодробна недостатъчност

При пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, елиминирането на трамадол е забавено. При тези пациенти удължаването на дозовите интервали трябва внимателно да се обмисли съгласно изискванията на пациента.

Бъбречна недостатъчност

Поради съдържанието на трамадол, не се препоръчва употребата на Паратрамол при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min). В случай на умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 10 и 30 ml/min), интервалът между дозите трябва да бъде увеличен на 12 часа. Тъй като трамадол се елиминира съвсем бавно при хемодиализа или хемофилтрация, обикновено не е необходимо прилагането на поддържаща аналгезия след диализа.

Чернодробна недостатъчност

Паратрамол не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При умерено нарушение, е необходимо внимателно обмисляне на възможността за удължаване на интервала между отделните дози, в зависимост от нуждите на пациента (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се гълтат цели, с достатъчно количество течност. Таблетките не трябва да се чупят или дъвчат.

Цели на лечението и преустановяване

Преди започване на лечение с Паратрамол с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включително продължителност на лечението и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението, в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да се осъществява чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато даден пациент вече няма нужда от лечение с трамадол, се препоръчва постепенно понижаване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се обмисли възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остра интоксикация с алкохол, хипнотични лекарствени продукти, централно-действащи аналгетици, опиати или психотропни лекарствени продукти.
- Паратрамол не трябва да се прилага при пациенти които приемат MAO-инхибитори или са приемали такива в предходните две седмици (вж. точка 4.5).
- Тежко чернодробно увреждане.
- Епилепсия, която не е контролирана с лечение (вж. точка 4.4).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

- Не трябва да бъде надвишавана максималната доза от 8 таблетки Паратрамол при възрастни и юноши над 12 години. За избягване на непреднамерено предозиране, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не превишават препоръчаната доза (вж. точка 4.2) и да не приемат едновременно други парацетамол (включително без рецепта) или трамадол съдържащи продукти, без да са се посъветвали с лекар.
- При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min) не се препоръчва употребата на Паратрамол.
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане Паратрамол не трябва да бъде използван (вж. точка 4.3). Опасността от предозиране на парацетамол е по-голяма при пациенти с нецирозно алкохолно чернодробно заболяване. При умерено нарушение е необходимо внимателно обмисляне на възможността за удължаване на интервала между отделните дози.
- Паратрамол не се препоръчва при тежка дихателна недостатъчност.
- Трамадол не е подходящ за заместващо лечение при пациенти с опиятна зависимост. Въпреки, че е опиоиден агонист, трамадол не може да потисне симптомите на морфинова зависимост.
- Съобщавани са случаи на конвулсии при пациенти, лекувани с трамадол, склонни към гърчове или приемащи други лекарства, които понижават прага за появата на гърчове, особено селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, трициклични антидепресанти, антипсихотици, централнодействащи аналгетици или локални анестетици. Пациентите с контролирана епилепсия или склонни към гърчове, трябва да бъдат лекувани с Паратрамол само в случай на абсолютна необходимост. Случаи на гърчове са съобщавани при пациенти, приемали трамадол в препоръчаните дози. Рискът може да бъде повишен при превишаване на препоръчаната доза трамадол над горната граница.
- Не се препоръчва едновременното приложение с опиятни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин) (вж. точка 4.5).
- Съобщени са случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина (HAGMA), дължаща се на пироглутаминова ацидоза при пациенти с тежко заболяване като тежко бъбречно увреждане и сепсис, или при пациенти с недोхранване или с други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), които са лекувани с парацетамол в терапевтична доза за продължителен период или комбинация от парацетамол и флуоксацилин. Ако се подозира HAGMA поради пироглутаминова ацидоза, се препоръчва незабавно прекратяване на парацетамол и внимателно наблюдение. Измерването на 5-оксопролин в урината може да бъде полезно за идентифициране на пироглутаминова ацидоза като основна причина за HAGMA при пациенти с множество рискови фактори.

Серотонинов синдром

Серотониновият синдром е потенциално животозастрашаващо състояние, за което се съобщава при пациенти, приемащи трамадол в комбинация с други серотонинергични средства, или трамадол самостоятелно (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптомите на серотониновия синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

При съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията, в зависимост от тежестта на симптомите. Преустановяването на



приложението на серотонинергични лекарствени продукти обикновено води до бързо подобряване на състоянието.

Предпазни мерки при употреба

Едновременната употреба на Паратрамол и седативни лекарства като бензодиазепини или сродни на тях, може да доведе до сънливост, дихателна депресия, кома и смърт. Поради този риск, едновременното предписване с тези седативни лекарства трябва да прилага само когато няма възможно алтернативно лечение за пациента. Ако има решение за предписване на Паратрамол едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-малката ефективна доза и лечението да бъде колкото е възможно по- кратко.

Пациентите трябва да бъдат проследявани стриктно за признаци и симптоми на дихателна депресия и седиране. В тази връзка е строго препоръчително да бъдат информирани пациентите и тези, които се грижат за тях, относно тези симптоми. (вж. точка 4.5).

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА, обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици понякога могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща проследяване и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на остра или хронична надбъбречна недостатъчност могат да включват, например, силна коремна болка, гадене и повръщане, ниско кръвно налягане, прекомерна умора, намален апетит и загуба на тегло.

Толеранс и разстройства, дължащи се на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Толеранс, физическа и психическа зависимост и разстройства, дължащи се на употребата на опиоиди (*Opioid Use Disorder*, OUD) могат да се развият при многократно приложение на опиоиди като Паратрамол. Многократната употреба на Паратрамол може да доведе до OUD. По-висока доза и по-голяма продължителност на опиоидната терапия може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата или умишлената неправилна употреба на Паратрамол може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя/сестри) за разстройства, дължащи се на употребата на психоактивни вещества (включително разстройства, дължащи се на употребата на алкохол), при настоящи потребители на никотин, съдържащи продукти или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голяма депресия, тревожност и разстройства на личността).

Преди започване на лечение с Паратрамол и по време на лечението с пациента трябва да бъдат обсъдени целите на лечението и схема за преустановяване (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва също така да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD. Пациентите трябва да бъде посъветвани да се свържат със своя лекар при поява на такива признаци.

Пациентите ще се нуждаят от проследяване за признаци на поведение, свързано с насочено търсене на лекарството (напр. търсене на лекаря за по-ранно изписване на лекарството). Това включва преглед на съпътстващите опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). За пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Когато пациентът не се нуждае повече от терапия с трамадол, е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да предотвратят симптоми на отнемане.

Паратрамол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти:

- с черепна травма;



- склонни към конвулсивни нарушения;
- с нарушение на жлъчните пътища;
- в състояние на шок;
- с нарушение на съзнанието по неясни причини;
- с проблеми, засягащи центъра на дишане или дихателната функция;
- с повишено вътречерепно налягане.

Предозирането на парацетамол може да доведе до чернодробна токсичност при някои пациенти.

В терапевтични дози, трамадол може да доведе до симптоми на отнемане. Рядко са съобщавани случаи на зависимост и злоупотреба (вж. точка 4.8).

Възможна е появата на симптоми на зависимост, подобни на тези при опиатната зависимост, които могат да се появят дори при терапевтични дози и краткосрочно лечение. (вж. точка 4.8). Симптомите на зависимост може да бъдат избегнати чрез постепенно намаляване на дозата в периода на преустановяване на приема, особено след продължително лечение.

В едно проучване, при приложението на трамадол по време на обща анестезия с енфлуран и азотен оксид е съобщавано за усилване на интраоперативното възвръщане. До получаването на допълнителна информация, приложението на трамадол по време на анестезия трябва да бъде избягвано.

CYP2D6 метаболизъм

Трамадол се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6. Ако пациентът е с недостиг или напълно му липсва този ензим, може да не се получи адекватен аналгетичен ефект.

Опитът показва, че до 7 % от кавказката раса е с такъв недостиг.

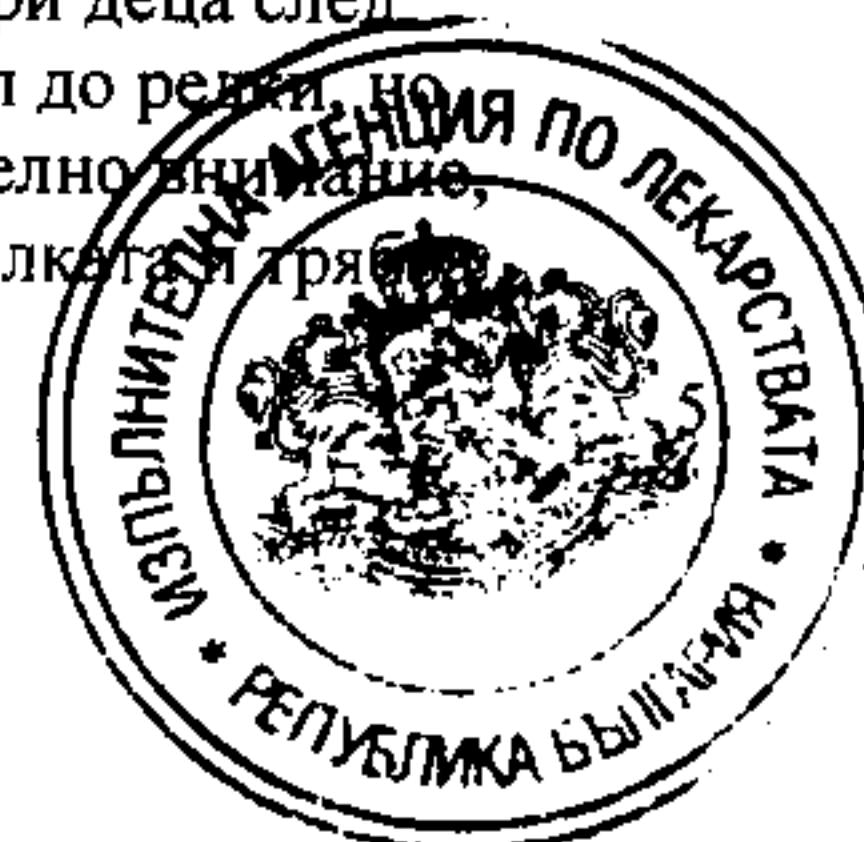
Обаче, ако пациентът е ултра бърз метаболизатор, съществува риск от развиване на страничен ефект на опиоидна токсичност дори при често предписваните дози.

Като цяло симптомите на опиоидна токсичност включват объркване, сънливост, повърхностно дишане, свити зеници, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. В тежки случаи това може да включва симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които могат да бъдат животозастрашаващи и много рядко фатални. Данните за преобладаващия процент на ултра бързите метаболизатори в различните популации са показани по-долу:

Популация	Преобладаващ %
Африканци/Етиопци	29%
Афроамериканци	3,4% до 6,5%
Азиатци	1,2% до 2%
Кавказци	3,6% до 6,5%
Гърци	6,0%
Унгарци	1,9%
Северноевропейци	1% до 2%

Пост-оперативна употреба при деца

В литературата има съобщения, че трамадол, използван постоперативно при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия за обструктивна сънна апнея е довел до редица, но животозастрашаващи нежелани реакции. Трябва да се проявява изключително внимание, когато трамадол се прилага при деца за постоперативно облекчаване на болката и трябва



стриктно да се проследява за симптоми на опиоидна токсичност, включително респираторна депресия.

Деца с компрометирана дихателна функция

Употребата на трамадол не се препоръчва при деца, чиято респираторна функция може да е компрометирана, включително нервномускулни нарушения, тежки сърдечни и респираторни състояния, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или продължителни хирургични процедури. Тези фактори могат да влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Натрий

Паратрамол съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременна употреба е противопоказана с:

- неселективни MAO-инхибитори

Риск от серотининов синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, обърканост, дори кома;

- селективни MAO-A инхибитори

Екстраполирано от неселективни MAO-инхибитори:

риск от серотининов синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, обърканост, дори кома;

- селективни MAO-B инхибитори

Симптоми на централна възбуда, подобни на тези при серотониновия синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, обърканост, дори кома.

В случай на скорошно лечение с MAO-инхибитори са необходими 2 седмици интервал преди лечението с трамадол.

Едновременно използване не се препоръчва с:

Алкохол

Алкохолът повишава седативния ефект на опиоидните аналгетици и това може да наруши дишането.

Въздействието върху възможността за реагиране може да направи шофирането и работата с машини опасни.

Избягвайте приема на алкохолни напитки и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

- *Карбамазепин и други ензимни индуктори*

Риск от понижаване на ефикасността и скъсяване на продължителността на ефекта, поради понижаване на плазмените концентрации на трамадол.

- *Опиатни агонисти-антагонисти (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин)*

Понижава аналгетичния ефект чрез конкурентен блокиращ ефект върху рецепторите с риск от синдром на отнемане.

Едновременна употреба с лекарства, която трябва да се вземе под внимание:

- Съпътстващата терапевтична употреба на трамадол и серотонинергични лекарствени продукти, като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното поемане на серотонина и норепинефрина (SNRI), инхибитори на моноаминооксидаза (вж. точка 4.3), трициклически антидепресанти и миртазапин, могат да предизвикат серотонинов синдром - потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства)



субститутивно лечение), бензодиазепини и барбитурати;

Повишен риск от потискане на дишането, което може да бъде фатално в случай на предозиране.

- Други депресанти, действащи върху централната нервна система, като други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства и субститутивно лечение), барбитурати, бензодиазепини, други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресанти, седативни антихистамини, невролептици, централно-действащи антихипертензивни лекарства, талидомид и баклофен.
Тези активни вещества могат да предизвикат повишена централна депресия. Ефектът върху вниманието и възможността за реагиране може да направи опасно шофирането и работата с машини.
- Съпътстващото приложение на Паратрамол с габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да предизвика респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или да има летален изход.
- Едновременната употреба на Паратрамол и седативни лекарства като бензодиазепини или сродни на тях, може да доведе до сънливост, дихателна депресия, кома и смърт, поради сумарния депресиращ ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността на едновременното лечение трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).
- Поради съобщения за повишено INR (International Normalised Ratio- международен нормализиран коефициент) със значително кървене и екхимози при някои пациенти, трябва да се подходи с внимание при едновременно лечение с кумарин и при медицински показания да се контролира редовно протромбиновото време при едновременна употреба на Паратрамол и кумаринови производни (напр. варфарин).
- Други вещества, познати като инхибитори на CYP3A4, напр. като кетоназол и еритромицин може да инхибират метаболизма на трамадол (N-деметиране), а възможно е и метаболизма на активното O-деметирано производно. Клиничната значимост на това взаимодействие не е проучена
- Трамадол може да индуцира появата на гърчове и да повиши риска от поява на гърчове на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибиторите на обратното захващане на серотонин-норепинефрина (SNRIs), трицикличните антидепресанти, антипсихотиците и други понижавачи прага за появата на гърчове лекарствени продукти (като бупропион, миртазапин, тетрахидроканабинол).
- Скоростта на абсорбция на парацетамол може да бъде повишена от метоклопрамид или домперидон и понижена от холестирамин.
- При ограничен брой проучвания пре- или постоперативното приложение на антиеметика ондансетрон (5-HT3 антагонист) повишава нуждата от трамадол при пациенти с постоперативна болка.
- Трябва да се внимава, когато парацетамол се използва едновременно с флуфлоксацилин, тъй като паралелният прием е свързан с метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина поради пироглутаминова ацидоза, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тъй като Паратрамол е фиксирана комбинация от активни вещества, включваща трамадол, той не трябва да се прилага по време на бременност.

Данни отнасящи се до парацетамол:

Епидемиологичните проучвания при бременни жени не са показали вредни ефекти на парацетамол, прилаган в препоръчаните дози.

Данни отнасящи се до трамадол:

Трамадол не трябва да се прилага по време на бременност, поради наличието на недостатъчно данни за оценка на безопасността на трамадол при бременни жени. Приложението на трамадол преди или по време на раждането няма ефект върху контрактилността на матката. Може да доведе до промени в дихателната честота у новороденото, които обикновено не са клинично



значими. Продължителното лечение по време на бременност може да доведе до симптоми на отнемане у новороденото, в резултат на привикването.

Кърмене

Тъй като Паратрамол е фиксирана комбинация от активни вещества, включваща трамадол, той не трябва да се прилага по време на кърмене.

Данни отнасящи се до парацетамол:

Парацетамол се отделя в кърмата, но не и в клинично значими количества. Наличните публикувани данни не показват, че кърменето е противопоказано при жени, приемали лекарствени продукти, съдържащи само парацетамол.

Данни отнасящи се до трамадол:

Приблизително 0,1% от дозата трамадол, приета от майката, се отделя в кърмата. В непосредствения послеродов период, при приемана дневна перорална доза от майката до 400 mg, това съответства на средното количество трамадол, което може да бъде погълнато от кърмачето при кърмене, което е около 3% от дозата, адаптирана спрямо теглото на майката. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива, кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с трамадол. След прием на една доза трамадол не е необходимо прекратяване на кърменето.

Фертилитет

От постмаркетинговото наблюдение не могат да се направят изводи относно ефекта на трамадол върху фертилитета. Проучванията върху животни също не позволяват изваждането на заключения относно ефекта на трамадол върху фертилитета. Не са провеждани проучвания с комбинацията от трамадол и парацетамол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Паратрамол има голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Паратрамол може да доведе до появата на сънливост или замаяност, които да се усилят от приема на алкохол или депресанти на ЦНС. Ако бъде засегнат, пациентът не трябва да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани ефекти по време на клиничните проучвания, проведени с комбинацията парацетамол/трамадол са гадене, замаяност и сънливост, наблюдавани при повече от 10% от пациентите.

По-долу са представени нежеланите ефекти, според системо-органната класификация и честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$; чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето						хипогликемия
Психични нарушения		обърканост, промени в настроението, тревожност, нервност,	депресия, халюцинации, кошмарни сънища, амнезия	лекарствена зависимост	злоупотреба (при постмаркетинговото	



		еуфория, нарушения на съня			прослед яване)	
Нарушения на нервната система	замаяност, сънливост	главоболие, треперене	неволни съкращения на мускулите, парестезии	атаксия, конвулсии, синкоп		
Нарушения на очите				замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			тинитус			
Нарушения на сърцето			палпитации, тахикардия, аритмия			
Съдови нарушения			хипертония, горещи вълни			
Респиратор- ни, гръдни и медиастинал ни нарушения			диспнея			хълцане
Стомашно- чревни нарушения	гадене	повръщане, запек, сухота в устата, диария, коремна болка, диспепсия, флатуленци я	дисфагия, мелена			
Изследвания			повишение на чернодробни- те трансаминази			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		хиперхидроз а сърбеж	кожни реакции (напр. обрив, уртикария)			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			албуминурия, микционни нарушения (дизурия и ретенция на урината)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			тръпки, гръдна болка			

Въпреки, че не са наблюдавани по време на клинични проучвания, не може да бъде изключена появата на представените по-долу нежелани ефекти, за които е известно, че са свързани с приема на трамадол или парацетамол:



Трамадол

Постурална хипотония, брадикардия, колапс.

При постмаркетинговото проследяване на трамадол са наблюдавани редки случаи на промяна ефекта на варфарин, включително повишение на протромбиновото време.

Редки: алергични реакции с дихателни симптоми (напр. диспнея, бронхоспазм, хрипове, ангионевротичен оток) и анафилаксия.

Редки: промени на апетита, двигателна слабост и потискане на дишането.

Съобщавани са и случаи на влошаване на астмата въпреки, че причинно-следствената връзка не е установена.

Възможна е появата на психични нарушения след приема на трамадол, които варират по отношение на своята тежест и характер (в зависимост от индивидуалността на пациента и продължителността на лечението). Това включва промени в настроението (обикновено въодушевление, рядко дисфория), промени в активността (обикновено понижение, рядко повишение) и промени в когнитивните функции и сетивния капацитет (напр. нарушения свързани с възприятията).

Съобщавани са случаи на влошаване на бронхиалната астма но не е установена причинно-следствена връзка.

Възможна е появата на симптоми на зависимост, подобни на тези при опиатната зависимост, като: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми. Други симптоми, наблюдавани много рядко при рязкото спиране на трамадолов хидрохлорид са: пристъпи на паника, силна тревожност, халюцинации, парастезии, тинитус и обичайните симптоми от страна на ЦНС.

С неизвестна честота: серотонинов синдром.

Парацетамол

- Нежеланите ефекти на парацетамол са редки, но може да се появи свръхчувствителност, включително кожен обрив. Много рядко са съобщавани сериозни кожни реакции. Съобщавани са случаи на кръвна дискразия, включително тромбоцитопения и агранулоцитоза, но не винаги е установена причинно-следствена връзка с парацетамол.

- Съществуват няколко съобщения, които предполагат, че парацетамол може да доведе до хипопротромбинемия при прием с варфарин-подобни съединения. В други проучвания протромбиновото време не е било променено.

- Неизвестна честота: случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина, дължаща се на пироглутаминова ацидоза, са наблюдавани при пациенти с рискови фактори, използващи парацетамол (вж. точка 4.4). При тези пациенти е възможно да възникне пироглутаминова ацидоза вследствие на ниски нива на глутатион.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Паратрамадол може да доведе до лекарствена зависимост, дори при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на опиоидната терапия (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Паратрамол е фиксирана комбинация от активни вещества. В случай на предозиране, симптомите може да включват признаци и симптоми на интоксикация с трамадол или парацетамол, както и с двете активни съставки.

Симптоми на предозиране с трамадол

По принцип, при интоксикация с трамадол се очакват симптоми, подобни на тези при другите централнодействащи аналгетици (опиати). Това включва по-специално миоза, повръщане, сърдечносъдов колапс, нарушения на съзнанието до кома, гърчове и потискане на дишането до дихателен арест.

Съобщава се и за серотонинов синдром.

Симптоми на предозиране с парацетамол

Предозирането е от особено значение при малките деца. Симптомите на предозиране на парацетамол през първите 24 часа са бледост, гадене, повръщане, анорексия и болки в корема. Черндобно увреждане може да бъде установено 12 до 48 часа след приема. Възможна е появата на нарушения в глюкозния метаболизъм и метаболитна ацидоза. При тежко отравяне, черндобната недостатъчност може да прогресира до енцефалопатия, кома и смърт. Може да е налице остра бъбречна недостатъчност с остра тубулна некроза, дори при липсата на тежко черндобно увреждане. Съобщавани са случаи на сърдечна аритмия и панкреатит. Черндобно увреждане е възможно при възрастни, приели 7,5-10 g или повече парацетамол. Смята се, че прекомерното количество на токсичен метаболит (обикновено адекватно детоксициран от глутатиона при прием на нормални дози парацетамол), се свързва необратимо с черндобната тъкан.

Спешно лечение:

- Незабавно настаняване в специализирано отделение.
- Поддържане на дихателната и циркулаторната функция.
- Преди започване на лечението е необходимо възможно най-бързото вземане на кръвна проба за установяване на плазмените концентрации на парацетамол и трамадол, както и за провеждането на черндобни изследвания.
- Необходимо е провеждането на черндобни изследвания в началото (при предозирането) и по-късно на всеки 24 часа. Обикновено се наблюдава повишаване на черндобните ензими (ASAT, ALAT), които се нормализират след една или две седмици.
- Необходимо е изпразване на стомаха, чрез предизвикване на повръщане (когато пациента е в съзнание) или стомашна промивка.
- Необходимо е предприемането на поддържащи мерки за поддържане проходимостта на дихателните пътища, както и поддържане на сърдечносъдовата функция; като за обратното развитие на респираторната депресия е необходимо прилагането на налоксон; припадъците (гърчовете) може да бъдат овладяни с диазепам.
- Трамадол се елиминира минимално от серума чрез хемодиализа или хемофилтрация. Ето защо, лечението на острата интоксикация с Паратрамол само с хемодиализа или хемофилтрация е неподходящо.

Необходимо е незабавно лечение на предозирането с парацетамол. Независимо от липсата на значими ранни симптоми, пациентите трябва да бъдат незабавно настанени в болница за провеждането на спешно медицинско лечение, като всеки възрастен или юноша, приел около 7,5 g или повече парацетамол в предходните 4 часа или всяко дете приело ≥ 150 mg/kg парацетамол в предходните 4 часа трябва да бъдат подложени на стомашна промивка. Необходимо е измерване на кръвните концентрации на парацетамол не по-късно от 4 часа след предозирането, за оценка на риска от развитието на черндобно увреждане (посредством номограма при предозиране на парацетамол). Може да е необходимо пероралното приложение на метионин или интравенозното приложение на N-ацетилцистеин (NAC), които може да



положителен ефект до 48 часа след предозирането. Приложението на интравенозен NAC е най-ефективно в рамките на 8 часа от предозирането. Въпреки това, NAC трябва да бъде приложен, дори да са изминали повече от 8 часа след предозирането и да продължи по време на целия курс на лечението. Лечението с NAC трябва да започне незабавно в случай на съмнение за масивно предозиране. Необходимо е предприемането на общи поддържащи мерки.

Независимо от съобщеното количество на приетия парацетамол, антидота на парацетамол, NAC, трябва да се приеме перорално или интравенозно, възможно най-бързо, за предпочитане в рамките на 8 часа от предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: аналгетици, опиоиди в комбинация с неопиоидни аналгетици, трамадол и парацетамол, АТС код: N02AJ13.

Аналгетици.

Трамадол е опиоиден аналгетик, действащ върху централната нервна система. Трамадол е чист неселективен агонист на μ , δ и κ опиоидните рецептори, с по-висок афинитет към μ рецепторите. Други механизми, които допринасят за неговия аналгетичен ефект са потискане на невроналното обратно захващане на норадреналин и повишаване освобождаването на серотонин. Трамадол има и антитусивен ефект. За разлика от морфин, аналгетичните дози на трамадол в широк диапазон нямат потискащ ефект върху дишането. Освен това, стомашно-чревния мотилитет не се променя. Сърдечносъдовите ефекти като цяло са слаби. Мощността на трамадол е определена като една десета до една шеста от тази на морфин.

Механизъм на действие

Точният механизъм на аналгетичните свойства на парацетамол не е известен и може да включва централни и периферни ефекти.

Паратрамадол е поставен на II позиция в стълбата на аналгетиците на СЗО и трябва да бъде прилаган съответно от лекар.

5.2 Фармакокинетични свойства

Трамадол се прилага в рацемична форма, като [-] и [+] форми на трамадол и неговия метаболит M1 са установими в кръвта. Въпреки, че трамадол се абсорбира бързо след приложение, неговата абсорбция е по-бавна (и неговият полуживот по-дълъг) от този на парацетамол.

След еднократно перорално приложение на таблетка трамадол/парацетамол (37,5 mg/325 mg), пикови плазмени концентрации се достигат след съответно 1,8 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 0,9 часа (парацетамол). Средният елиминационен полуживот $t_{1/2}$ е съответно 5,1/4,7 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 часа (парацетамол).

По време на фармакокинетичните проучвания при здрави доброволци след еднократното или многократно перорално приложение на Паратрамадол, не са наблюдавани клинично значими промени в кинетичните параметри на всяко от активните вещества, в сравнение с параметрите при самостоятелното приложение на отделните активни вещества.

Абсорбция

Рацемичният трамадол се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение. Средната абсолютна бионаличност при еднократна доза от 100 mg е около 75%. След многократно приложение, бионаличността се повишава и достига около 90%.



След приложението на Паратрамол, пероралната абсорбция на парацетамол е бърза и почти пълна и се осъществява в тънките черва. Пикови плазмени концентрации на парацетамол се достигат за един час и не се променят от едновременно приложение на трамадол.

Пероралното приложение на таблетка Паратрамол с храна не е свързано със значителен ефект върху пиковата плазмена концентрация или степента на абсорбция, както на трамадол, така и на парацетамол, поради което Паратрамол може да се приема независимо от режима на хранене.

Разпределение

Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d\beta}=203 \pm 40$ l). Свързването с плазмените протеини е около 20%.

Парацетамол изглежда има широко разпределение в повече от тъканите на организма, с изключение на мастната. Неговият привиден обем на разпределение е около 0,9 l/kg. Относително малка част (~20%) от парацетамол се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Трамадол се матаболизира екстензивно след перорално приложение. Около 30% от дозата се екскретира с урината в непроменен вид, като 60% от дозата се екскретира под формата на метаболити.

Трамадол се матаболизира посредством О-деметиране (катализирано от ензима CYP2D6) до метаболита М1 и чрез N-деметиране (катализирано от CYP3A) до метаболита М2. По-нататък М1 се матаболизира чрез N-деметиране и конюгиране с глюкуроновата киселина. Инхибирането на един или двата типа изоензими CYP3A4 и CYP2D6, участващи в биотрансформацията на трамадол, може да повлияе на плазмената концентрация на трамадол или неговия активен метаболит. Плазменият елиминационен полуживот на М1 е 7 часа. Метаболитът М1 има аналгетични свойства и е по-мошен от изходното съединение. Плазмените концентрации на М1 са седем пъти по-ниски от тези на трамадол, като приносът към клиничния ефект обикновено не се променя при многократно приложение.

Парацетамол се матаболизира предимно в черния дроб посредством два основни чернодробни пътя: глюкорониране и сулфониране. Последният може бързо да се насити при дози над терапевтичните. Малка фракция (по-малко от 4%) се матаболизира посредством цитохром Р450 до неактивен междинен метаболит (N-ацетил бензохинонимин), който при нормално приложение бързо се детоксифицира чрез понижаване на глутатиона и се екскретира в урината след конюгиране с цистеин и меркаптурова киселина. Въпреки това, при масивно предозиране, количеството на този метаболит се повишава.

Елиминиране

Трамадол и неговите метаболити се елиминират предимно през бъбреците. Полуживотът на парацетамол е около 2 до 3 часа при възрастни. Той е по-кратък при деца и леко удължен при новородени и пациенти с цироза. Парацетамол се елиминира основно чрез дозозависимо образуване на глюко- и сулфо-конюгирани производни. По-малко от 9% парацетамол се екскретира непроменен в урината. При бъбречна недостатъчност, полуживотът на двете съставки е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични проучвания с фиксираната комбинация (трамадол и парацетамол) за оценка на канцерогенните или мутагенни ефекти, както и на ефектите върху фертилитета.

Не е наблюдаван тератогенен ефект, който може да бъде отнесен към лекарствата върху прогени на плъхове, лекувани перорално с комбинацията трамадол/парацетамол.



Доказано е, че комбинацията трамадол/парацетамол е ембриотоксична и фетотоксична за плъхове, при дози токсични за майката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), т.е 8,3 пъти по-високи от максималната терапевтична доза при човека. При тази доза не е наблюдаван тератогенен ефект. Токсичността върху ембриона и плода води до понижение на теглото на плода и учестване на случаите с появата на допълнителни ребра. По-ниските дози, водещи до по-лека токсичност за майката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол) нямат токсични ефекти върху ембриона и плода.

Резултатите от стандартните тестове за мутагенност не са показали потенциален генотоксичен риск на трамадол при човека.

Резултатите от канцерогенните тестове не предполагат потенциален риск на трамадол при човека.

Проучванията при животни с много високи дози трамадол показват наличието на ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонаталната смъртност, свързани с токсичността върху майката. Фертилитета и развитието на потомството не са засегнати. Трамадол преминава през плацентата. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета след перорално приложение на трамадол при дози до 50 mg/kg при мъжки плъхове и 75 mg/kg при женски плъхове.

Екстензивните проучвания не показват данни за значим генотоксичен риск на парацетамол, в терапевтични (т.е. нетоксични) дози.

Продължителните проучвания при плъхове и мишки не са показали данни за значими туморогенни ефекти при не-хепатотоксични дози парацетамол.

Проучванията при животни и значителният опит при човека не са показали данни за репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Прежелатинизирано царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.



6 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

10, 20, 30, 60 или 90 таблетки в Al/PVC блистери и картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20100565

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.09.2010.
Дата на последно подновяване: 30.04.2015.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

