

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tradocomp, 37,5 mg + 325 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*) oraz 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Prawie białe, okrągłe tabletki z linią podziału, o średnicy 12 mm.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tradocomp wskazany jest w leczeniu objawowym bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Stosowanie produktu leczniczego Tradocomp należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem (patrz również punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (12 lat i więcej)

Stosowanie produktu leczniczego Tradocomp należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem.

Dawkę należy dobrać do nasilenia bólu i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu leczniczego Tradocomp. W razie potrzeby można przyjąć dodatkową dawkę, ale nie więcej niż 8 tabletek na dobę (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu).

Tabletki można przyjmować w odstępach nie mniejszych niż 6 godzin.

Produkt leczniczy Tradocomp, pod żadnym warunkiem nie może być stosowany dłużej niż to absolutnie konieczne (patrz również punkt 4.4). Jeśli konieczne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Tradocomp ze względu na rodzaj i ciężkość choroby, konieczne jest uważne i regularne monitorowanie pacjenta (z zachowaniem przerw w leczeniu, jeśli to możliwe) w celu oceny czy kontynuowanie leczenia jest konieczne.

Dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Tradocomp nie zostały ocenione u dzieci poniżej 12 lat. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku

Zazwyczaj można stosować typowe dawkowanie, jednak należy zauważyć, że u ochotników w wieku ponad 75 lat, okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji zwiększał się o 17% po podaniu doustnym. U pacjentów powyżej 75 lat, zaleca się, aby minimalna przerwa między dawkami wynosiła nie mniej niż 6 godzin z uwagi na obecność tramadolu.

Niewydolność nerek

Z uwagi na obecność tramadolu, stosowanie produktu leczniczego Tradocomp jest przeciwwskazane u osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min). W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny między 10 a 30 ml/min), należy zachować 12 godzinne przerwy między dawkami. Ponieważ tramadol usuwany jest bardzo powoli przez hemodializę lub hemofiltrację, stosowanie produktu po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego nie jest zazwyczaj konieczne.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Tradocomp (patrz punkt 4.3). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępu między poszczególnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy łamać, ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, działającymi ośrodkowo lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Nie należy podawać produktu Tradocomp pacjentom, którzy otrzymują obecnie inhibitory oksydazy monoaminy oraz w ciągu dwóch tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- Dorosłym i młodzieży w wieku 12 lat i więcej nie należy podawać więcej niż 8 tabletek produktu Tradocomp na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem większej niż zalecona dawka produktu Tradocomp oraz przed jednoczesnym stosowaniem bez zalecenia lekarza, innych produktów zawierających paracetamol (w tym produktów dostępnych bez recepty) lub tramadolu chlorowodorek .

- Nie zaleca się stosowania produktu Tradocomp u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).

- Nie należy stosować produktu Tradocomp u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu występuje częściej u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby, należy rozważyć zastosowanie dłuższych przerw między poszczególnymi dawkami.

- Nie zaleca się stosowania produktu Tradocomp w przypadku ostrej niewydolności oddechowej.

- Tramadol nie jest zalecany jako zamiennik, u pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo, że jest agonistą receptorów opioidowych, tramadol nie usuwa objawów odstawiennych morfiny.

- Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ich występowania, leczonych tramadolem lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, ośrodkowo leki przeciwbólowe i stosowane do znieczulenia miejscowego. U pacjentów z leczoną padaczką lub pacjentów podatnych na występowanie drgawek można stosować produkt Tradocomp, jedynie gdy jest to konieczne. Drgawki występowały u pacjentów otrzymujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko wystąpienia drgawek zwiększa się, jeżeli tramadol stosowany jest w dawce większej niż zalecana maksymalna dawka.

- Jednoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) nie jest wskazane (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności

Nawet w przypadku stosowania zalecanych dawek może wystąpić tolerancja oraz fizyczne i (lub) psychiczne uzależnienie. Należy regularnie rewidować kliniczną konieczność stosowania leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów oraz u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem leków lub uzależnieniem, leczenie należy prowadzić krótkotrwale i pod ścisłą kontrolą lekarza.

Produkt leczniczy Tradocomp należy stosować z ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów oraz u pacjentów z urazami głowy, pacjentów podatnych na występowanie drgawek, pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych, pacjentów we wstrząsie, pacjentów z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionym pochodzeniu, u pacjentów z zaburzeniami wywierającymi wpływ na ośrodek oddechowy lub czynność oddechową oraz u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrz czaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może powodować uszkodzenie toksyczne wątroby.

Objawy odstawienne, podobne do tych pojawiających się podczas odstawiania opioidów, mogą wystąpić nawet w przypadku stosowania dawek terapeutycznych oraz w przypadku leczenia krótkotrwałego (patrz punkt 4.8).

Withdrawal symptoms may be avoided by tapering it at the time of discontinuation especially after long treatment periods. Można uniknąć objawów odstawiennych poprzez stopniowe zmniejszanie dawek podczas kończenia leczenia, szczególnie w przypadku stosowania leku przez długi czas.

Rzadko opisywano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym opracowaniu opisano, że zastosowanie tramadolu podczas znieczulenia enfluranem i podtlenkiem azotu nasiliło śródoperacyjny nawrót świadomości. Do czasu uzyskania dalszych informacji na ten temat, należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania z:

- Nieselektywnymi inhibitorami MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

- Selektywnymi inhibitorami MAO typu A

Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

- Selektywnymi inhibitorami MAO typu B

Objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego przypominające objawy zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

W przypadku stosowania inhibitorów MAO, należy zachować dwutygodniową przerwę przed zastosowaniem tramadolu.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:

- **Alkoholem**

Alkohol nasila uspokajające działanie przeciwbólowych opioidów.

Wpływ na szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy unikać spożywania alkoholu oraz przyjmowania wszelkich produktów leczniczych zawierających alkohol.

- **Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów**

Ryzyko osłabienia skuteczności i skrócenia czasu działania z powodu zmniejszonego stężenia tramadolu w osoczu.

- **Opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)**

Osłabienie działania przeciwbólowego poprzez konkurencyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga rozważenia:

- Istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania terapeutycznych dawek tramadolu z innymi lekami serotonergicznymi, jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i tryptany.

Objawy zespołu serotoninowego to np. stan splątania, pobudzenie, gorączka, potliwość, ataksja, hiperrefleksja, mioklonie, biegunka.

- **Inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), benzodiazepiny i barbiturany.**

Zwiększone ryzyko zahamowania czynności oddechowej, które w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.

- **Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, jak inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwłękowe, nasenne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, przeciwnadciśnieniowe leki działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.**

Leki te mogą spowodować nadmierne zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- **Ze względów medycznych, podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tradocomp oraz leków z grupy warfaryny, należy okresowo kontrolować czas protrombinowy z uwagi na doniesienia o zwiększonym INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany).**

- **Inne produkty lecznicze będące inhibitorami CYP3A4, jak ketokonazol i erytromycyna mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) oraz prawdopodobnie również metabolizm aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie było zbadane.**

- **Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy jak bupropion, przeciwdepresyjne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki.**

Jednoczesne stosowanie tych produktów może zwiększyć ryzyko wystąpienia drgawek.

Szybkość wchłaniania paracetamolu może być zwiększona przez metoklopraminę lub domperydon.

Kolestyramina może opóźnić wchłanianie paracetamolu.

- W ograniczonej liczbie badań przed lub po operacyjne zastosowanie ondansetronu z grupy antagonistów 5-HT₃ zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ produkt leczniczy Tradocomp składa się z dwóch substancji czynnych, w tym tramadolu, nie należy go stosować w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu:

W badaniach epidemiologicznych dotyczących stosowania u kobiet ciężarnych nie wykazano szkodliwego wpływu paracetamolu stosowanego w zalecanych dawkach.

Dane dotyczące tramadolu:

Tramadolu nie należy stosować w okresie ciąży z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania u kobiet ciężarnych. Tramadol stosowany przed lub w okresie porodu nie wpływa na kurczliwość macicy. U noworodków może powodować zmiany w częstości oddechów, które nie są znaczące klinicznie. Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może powodować objawy odstawienne u noworodka po porodzie, które są konsekwencją uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Tradocomp składa się z dwóch substancji czynnych, w tym tramadolu, nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Dane dotyczące paracetamolu:

Paracetamol przenika do mleka ludzkiego, ale w ilościach nieistotnych klinicznie. Zgodnie z dostępnymi danymi nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią przez kobiety stosujące jednoskładnikowe produkty lecznicze zawierające tylko paracetamol.

Dane dotyczące tramadolu:

Tramadol i jego metabolity w niewielkich ilościach przenikają do mleka ludzkiego. Niemowlę może spożyć z mlekiem matki około 0,1% dawki zastosowanej przez matkę. Tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą być nasilone przez jednoczesne spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy. Jeśli wystąpią powyższe objawy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu Tradocomp zostały sklasyfikowane w następujących grupach według częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u więcej niż 10% pacjentów podczas badań klinicznych były: nudności, zawroty głowy i senność.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: nadciśnienie, kołatanie serca, tachykardia, arytmia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	zawroty głowy, senność
Często:	ból głowy, drżenie
Niezbyt często:	mimowolne skurcze mięśni, parastezje, szumy uszne
Rzadko:	atakacja, drgawki, omdlenia

Zaburzenia psychiczne

Często:	stan splątania, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu
Niezbyt często:	depresja, omamy, koszmary senne, zaburzenia pamięci
Rzadko:	uzależnienie od leku

Badania po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko:	nadużywanie
----------------	-------------

Zaburzenia oka

Rzadko:	niewyraźne widzenie
---------	---------------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:	duszność
-----------------	----------

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:	nudności
Często:	wymioty, zaparcia, suchość w ustach, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia
Niezbyt często:	zaburzenia przełykania, smoliste stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często:	wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych
-----------------	---

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:	potliwość, świąd
Niezbyt często:	reakcje skórne (wysypka, pokrzywka)

Zaburzenia nerek i układu moczowego

Niezbyt często:	białkomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu)
-----------------	--

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często:	dreszcze, uderzenia gorąca, ból klatki piersiowej
-----------------	---

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana:	hipoglikemia
--------------------	--------------

Chociaż w czasie badań klinicznych nie obserwowano następujących działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu, ich występowania nie można wykluczyć:

Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol)
- W ramach nadzoru nad działaniami niepożądanymi tramadolu po wprowadzeniu do obrotu obserwowano rzadko występujące przypadki zmienionego działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki: reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadkie przypadki: zmiany apetytu, osłabienie mięśniowe i depresja oddechowa
- Zaburzenia psychiczne podczas stosowania tramadolu mogą różnić się intensywnością i indywidualnym charakterem (w zależności od osobowości pacjenta i czasu stosowania). Objawy te

obejmują zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów (np. zaburzenia w podejmowaniu decyzji i postrzeganiu).

- Odnotowano nasilenie astmy, jednak związek przyczynowy nie został ustalony.
- Objawy odstawienne, podobne do objawów podczas odstawiania opiatów jak np. pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenie, objawy ze strony żołądka i jelit. Inne objawy obserwowane bardzo rzadko po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru to: napad lęku, silny niepokój, omamy, parestezja, szum uszny i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Działania niepożądane ze strony paracetamolu są rzadkie, jednak mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości takie jak wysypka skórna. Istnieją doniesienia o zaburzeniach krwi w tym trombocytopenii i agranulocytocie, jednak nie są to koniecznie zaburzenia związane z przyjmowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano, że paracetamol może powodować hipoprotrombinemię, jeśli podawany jest z produktami podobnymi do warfaryny. W innych badaniach czas protrombinowy nie uległ zmianie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Tradocomp jest lekiem złożonym z dwóch substancji czynnych. W przypadku przedawkowania, objawy mogą dotyczyć zatrucia tramadolem lub paracetamolem, albo obydwoma tymi substancjami czynnymi.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Zasadniczo w przypadku przedawkowania tramadolu należy spodziewać się objawów podobnych jak w przypadku przedawkowania innych produktów przeciwbólowych działających ośrodkowo (opiodów).

Objawy obejmują w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości prowadzące aż do śpiączki, drgawki oraz depresję oddechową prowadzącą nawet do zatrzymania oddychania.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie jest szczególnie groźne w przypadku małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin to bladość, nudności, wymioty, brak łaknienia i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin od przyjęcia leku. Mogą wystąpić zaburzenia w metabolizmie glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, uszkodzenie wątroby może prowadzić do encefalopatii, a następnie śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nąbłonka kanalików nerkowych może rozwinąć się, nawet jeśli nie występuje ciężkie uszkodzenie wątroby. Istnieją doniesienia o zaburzeniach rytmu serca i zapaleniu trzustki.

Uszkodzenie wątroby u dorosłych może wystąpić po przyjęciu 7,5 g – 10,0 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (po przyjęciu zalecanych dawek paracetamolu

zwykle w wystarczającym stopniu unieszkodliwianego przez glutation) nieodwracalnie wiążą się z tkanką wątrobową.

Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Należy natychmiast umieścić pacjenta w specjalistycznym oddziale szpitalnym.
- Podtrzymywać czynności oddechowe i krążeniowe.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbkę krwi, najszybciej jak to możliwe po przedawkowaniu w celu określenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu oraz wykonania prób wątrobowych.
- Próby wątrobowe należy wykonać na początku (po przedawkowaniu) i powtarzać je co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych AspAT i ALAT, które normalizują się po tygodniu lub dwóch.
- Należy opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) przez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy wprowadzić działania podtrzymujące jak zachowanie drożności dróg oddechowych i podtrzymanie czynności układu krążenia; w celu odwrócenia depresji oddechowej należy podać nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepamu.
- Tramadol w minimalnym stopniu usuwany jest z surowicy przez hemodializę lub hemofiltrację. Z tego powodu leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Tradocomp tylko za pomocą hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednie w celu odtrucia.

W przypadku przedawkowania paracetamolu natychmiastowe leczenie ma zasadnicze znaczenie. Pomimo braku znaczących wczesnych objawów, należy bezzwłocznie skierować pacjenta do szpitala w celu podjęcia natychmiastowego leczenia. U pacjentów dorosłych lub u młodzieży, którzy przyjęli około 7,5 g lub więcej paracetamolu oraz u dzieci, które przyjęły ≥ 150 mg/kg paracetamolu, jeśli nie upłynęło więcej niż 4 godziny od jego przyjęcia, należy przeprowadzić płukanie żołądka. Po ponad 4 godzinach od przedawkowania należy zmierzyć stężenie paracetamolu we krwi w celu określenia ryzyka uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny (NAC), która może mieć korzystne działanie do co najmniej 48 godzin po przyjęciu paracetamolu. Podanie N-acetylocysteiny jest najbardziej korzystne w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu. Leczenie N-acetylocysteiną należy wdrożyć bezzwłocznie, jeśli podejrzewa się znaczne przedawkowanie. Należy mieć dostęp do środków podtrzymujących ogólne czynności życiowe.

Bez względu na ilość przyjętego paracetamolu, należy jak najszybciej podać doustnie lub dożylnie antidotum, tj. N-acetylocysteinę, jeśli to możliwe w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Tramadol w połączeniach
kod ATC: N02AX52

Leki przeciwbólowe

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, niewybiórczym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , z większym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy, które składają się na działanie przeciwbólowe to hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie ma działania hamującego czynności oddechowe. Nie zaburza również motoryki układu żołądkowo-jelitowego. Działanie na układ sercowo-naczyniowy jest zazwyczaj niewielkie. Uważa się, że siła działania tramadolu stanowi od jednej dziesiątej do jednej szóstej siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Tramadol wraz z paracetamolem zalicza się do leków II stopnia drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO i powinny być odpowiednio stosowane przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol podawany jest w postaci racemicznej, a postaci [-] i [+] tramadolu i jego metabolitu M1 są wykrywalne we krwi. Chociaż po podaniu, tramadol jest szybko wchłaniany, jego wchłanianie jest wolniejsze (i okres półtrwania dłuższy) niż w przypadku paracetamolu.

Po pojedynczym, przyjęciu jednej tabletki zawierającej 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu, maksymalne stężenie w surowicy (+)-tramadolu i (-)-tramadolu wynosi 64,3 i 55,5 ng/ml oraz paracetamolu - 4,2 µg/ml i są osiągnięte odpowiednio po 1,8 godz. [(+)-tramadol i (-)-tramadol] oraz 0,9 godz. (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji (+)-tramadolu i (-)-tramadolu wynoszą $t_{1/2}$ 5,1/4,7 godz. oraz paracetamolu - 2,5 godz.

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u zdrowych ochotników, po pojedynczym i wielokrotnym podaniu doustnym 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu, nie obserwowano znaczących klinicznie zmian w parametrach kinetycznych żadnej z substancji czynnych w porównaniu do parametrów tych substancji podawanych osobno.

Wchłanianie

Tramadol w postaci racemicznej jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność pojedynczej dawki 100 mg wynosi około 75%. Po podaniu wielokrotnym, biodostępność zwiększa się i wynosi około 90%.

Po podaniu doustnym 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu wchłanianie paracetamolu jest szybkie i prawie całkowite i następuje głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenia w surowicy paracetamolu osiągnięte jest w ciągu jednej godziny i nie jest zmieniane przez jednoczesne podawanie tramadolu.

Doustne podanie 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu razem z pożywieniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy ani na stopień wchłaniania tramadolu jak i paracetamolu, dlatego produkt leczniczy Tradocomp może być stosowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Tramadol ma wysokie powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Wydaje się, że paracetamol ulega szerokiej dystrybucji do większości tkanek oprócz tkanki tłuszczowej. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Względnie mała część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Po podaniu doustnym tramadol jest szybko metabolizowany. Około 30% dawki jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej, podczas gdy 60% wydalane jest w postaci metabolitów.

Tramadol metabolizowany jest poprzez O-demetylację (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 oraz poprzez N-demetylację (katalizowanej przez enzym CYP3A) do metabolitu M2. M1 jest następnie metabolizowany poprzez N-demetylację i sprzężenie z kwasem glukuronowym. Czas połowicznej eliminacji metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólne i ma silniejsze działanie niż związek macierzysty. Stężenia metabolitu M1 w osoczu są kilkukrotnie niższe niż tramadolu i istnieje małe prawdopodobieństwo, aby wpływ na działanie kliniczne zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie poprzez dwa szlaki metaboliczne: sprzężenie z kwasem glukuronowym i siarkowym. Drugi z wymienionych mechanizmów może ulec szybkiemu wysyceniu w przypadku dawek przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P450 do aktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoiminy), który w normalnych warunkach jest szybko sprzężany ze zredukowanym glutanionem i wydalany z moczem

po koniugacji z cysteiną i kwasem merkaptomoczwym. Jednak w przypadku znacznego przedawkowania ilość tego metabolitu wzrasta.

Eliminacja

Tramadol i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u dorosłych. U dzieci jest krótszy, a u noworodków i pacjentów z marskością wątroby - nieznacznie dłuższy. Paracetamol wydalany jest w zależnej od dawki postaci glukuronidów i siarczanów. Mniej niż 9% paracetamolu wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem. W przypadku niewydolności nerek, okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych z produktem będącym skojarzeniem tramadolu i paracetamolu w celu oceny działania rakotwórczego lub mutagennego oraz wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów, którym podano skojarzenie tramadolu i paracetamolu nie stwierdzono działania teratogennego związanego z podanym produktem.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód skojarzenia tramadolu i paracetamolu u szczurów, których ciężarnym samicom podano toksyczne dawki (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Nie zaobserwowano działania teratogennego przy takiej dawce. Działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód polegało na zmniejszeniu masy ciała płodów i zwiększeniu liczby dodatkowych żeber. Dawki mniejsze, mające mniej nasilone działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie wpłynęły szkodliwie na zarodek i płód.

Standardowe badania mutagenności nie wykazały potencjalnego działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.

Badania rakotwórczości nie wykazały potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały, że tramadol w bardzo dużych dawkach działa na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków spowodowane działaniem toksycznym u samic. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały bez zmian. Tramadol przekracza barierę łożyska. Nie wykazano wpływu na płodność po podaniu tramadolu w dawce do 50 mg/kg u samców szczurów i 75 mg/kg u samic.

Szeroko zakrojone badania nie wykazały istotnego ryzyka genotoksyczności paracetamolu podawanego w dawkach terapeutycznych (tj. nie toksycznych).

Długoterminowe badania prowadzone wśród szczurów i myszy, którym podawano paracetamol w dawkach nietoksycznych dla wątroby, nie wykazały działania rakotwórczego.

Badania na zwierzętach i duże doświadczenie u ludzi nie wykazały jak dotąd szkodliwego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon K-25
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister przezroczysty PVC/PVDC sztywny/Aluminium, w tekturowym pudełku

Wielkość opakowania: 10, 20, 30, 40, 50 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO