

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Strenduo, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*) i 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki zawierające 37,5 mg tramadolu chlorowodoru i 325 mg paracetamolu są to białe, owalnego kształtu, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym „334” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, bez oznak uszkodzenia.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Strenduo tabletki są wskazane w objawowym leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego. Stosowanie Strenduo powinno ograniczać się do pacjentów, u których bóle o nasileniu umiarkowanym do dużego wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

Stosowanie Strenduo powinno ograniczać się do pacjentów, u których bóle o natężeniu umiarkowanym do dużego wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu.

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od intensywności bólu i od indywidualnej wrażliwości pacjenta na ból.

Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki Strenduo (co odpowiada 75 mg tramadolu chlorowodoru i 650 mg paracetamolu). W razie konieczności, można zastosować dawki dodatkowe, nie przekraczając łącznej ilości 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstępy pomiędzy dawkami powinny wynosić co najmniej sześć godzin.

Strenduo w żadnych okolicznościach nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także 4.4). Jeśli charakter lub stopień ciężkości choroby wymagają powtarzającego się lub długotrwałego podawania Strenduo, pacjent powinien być starannie i regularnie kontrolowany (również w okresie przerw w stosowaniu, jeśli jest to możliwe), w celu weryfikacji konieczności dalszego stosowania.

Dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Strenduo nie zostały ustalone u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego też nie zaleca się stosowania go w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mogą być stosowane zwykłe dawki. Należy jednak mieć na uwadze, że u ochotników w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji był wydłużony o 17% po doustnym podaniu leku. Ze względu na zawartość tramadolu, zaleca się, aby minimalny odstęp między dawkami u osób powyżej 75 lat nie był krótszy niż 6 godzin.

Niewydolność nerek

Ze względu na zawartość tramadolu stosowanie Strenduo u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) nie jest zalecane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 30 ml/min) odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami produktu powinien zostać zwiększony do 12 godzin. Ze względu na to, że tramadol jest usuwany bardzo wolno przez hemodializę lub hemofiltrację, podawanie tramadolu po hemodializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego nie jest konieczne.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie Strenduo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby należy uważnie rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając dostateczną ilością płynu. Tabletek nie wolno kruszyć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tramadolu chlorowodorek, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6. 1.),
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi,
- Strenduo nie należy stosować u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminoooksydazy oraz w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu takiego leczenia (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

- U dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej nie należy stosować maksymalnej dawki dobowej większej niż 8 tabletek. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania pacjenci nie powinni stosować dawki większej niż zalecana oraz stosować równocześnie innych leków zawierających paracetamol (włączając leki bez recepty) lub chlorowodorek tramadolu, bez konsultacji z lekarzem.
- Nie zaleca się stosowania Strenduo u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- Przeciwwskazane jest stosowanie Strenduo u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami.
- Nie zaleca się stosowania Strenduo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami oddechowymi.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów, ponieważ nie usuwa objawów występujących po odstawieniu morfiny, chociaż jest agonistą receptorów opioidowych.

- Obserwowano przypadki wystąpienia drgawek podczas stosowania tramadolu u pacjentów ze skłonnością do drgawek lub stosujących inne leki obniżające próg drgawkowy, w szczególności selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpсихotyczne, leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym lub środki do znieczulenia miejscowego. Pacjenci z padaczką kontrolowaną lekami lub podatni na wystąpienie drgawek, powinni stosować Strenduo jedynie w wyjątkowych okolicznościach. U niektórych pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach obserwowano drgawki. Ryzyko wystąpienia drgawek może się zwiększyć po przekroczeniu maksymalnej zalecanej dawki.
- Nie zaleca się równoczesnego stosowania agonistów-antagonistów receptorów opioidowych (nalbufina, buprenorfina lub pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Strenduo powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, podatnych na występowanie drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, z ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddechowymi, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Przedawkowanie paracetamolu może spowodować u niektórych pacjentów toksyczne uszkodzenie wątroby.

Tramadol stosowany w dawkach terapeutycznych może powodować wystąpienie objawów z odstawienia. Mogą wystąpić objawy z odstawienia podobne do obserwowanych w przypadku opiatów (patrz punkt 4.8).

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

W jednym badaniu z zastosowaniem tramadolu podczas znieczulenia ogólnego z użyciem enfluranu i podtlenku azotu, tramadol zwiększał ryzyko wybudzenia w trakcie operacji. Dlatego do momentu uzyskania dalszych informacji, jego zastosowanie w przypadku płytkiego znieczulenia ogólnego nie jest wskazane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie z następującymi lekami:

- Nieselektywne inhibitory MAO
Ryzyko zespołu serotonergicznego: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.
- Selektywne inhibitory MAO-A
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko zespołu serotonergicznego: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.
- Selektywne inhibitory MAO-B
Objawy pobudzenia ośrodkowego dające obraz zespołu serotonergicznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.

Jeśli w ostatnim czasie stosowane były inhibitory MAO, należy zachować odstęp dwóch tygodni przed rozpoczęciem podawania tramadolu.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:

- Alkoholem
Alkohol zwiększa uspokajające działanie opioidowych środków przeciwbólowych. Wpływ na zdolność koncentracji może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą być niebezpieczne; należy unikać picia napojów alkoholowych oraz leków zawierających alkohol.
- Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów
Ryzyko zmniejszonej skuteczności i krótszego okresu działania z powodu zmniejszonego stężenia tramadolu we krwi.
- Agoniści-antagoniści receptorów opioidowych (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna).
Osłabione działanie przeciwbólowe wskutek kompetycyjnego blokowania receptorów, z ryzykiem wystąpienia zespołu z odstawienia.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego w związku z terapeutycznym użyciem tramadolu w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. selective serotonin reuptake inhibitors - SSRIs) lub tryptany. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować, np. dezorientację, pobudzenie, gorączkę, pocenie się, ataksję, hiperrefleksję, drgawki kloniczne i biegunkę.
- Inne pochodne opioidowe (włączając leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne), benzodiazepiny i barbiturany.
Zwiększone ryzyko depresji oddechowej, która może być śmiertelna w przypadku przedawkowania.
- Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak inne pochodne opioidowe (włączając leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki o działaniu przeciwlękowym, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.
Leki te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na zdolność koncentracji może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn mogą być niebezpieczne.
- Jeśli wskazane, należy przeprowadzać okresową ocenę czasu protrombinowego podczas równoczesnego stosowania Strenduo oraz leków podobnych do warfaryny, ze względu na przypadki zwiększenia INR.
- Inne leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja), prawdopodobnie również metabolizm aktywnego metabolitu (po O-demetylacji). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało zbadane.
- Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy, takie jak bupropion, inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne czy neuroleptyki.
Równoczesne stosowanie tramadolu chlorowodoru i wymienionych produktów leczniczych może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Szybkość wchłaniania paracetamolu może ulec zwiększeniu pod wpływem metoklopramidu i domperidonu, natomiast zmniejszeniu – pod wpływem cholestyraminy.
- W ograniczonej liczbie badań przed- lub pooperacyjne podawanie antagonisty 5-HT₃ o działaniu przeciwwymiotnym – ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólami pooperacyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ Strenduo stanowi skojarzenie substancji czynnych zawierające tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

- Dane dotyczące paracetamolu:
Badania epidemiologiczne prowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania paracetamolu podczas stosowania w zalecanych dawkach.
- Dane dotyczące tramadolu:
Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu w ciąży nie powinien on być stosowany u ciężarnych kobiet. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśnia macicy. Może spowodować zmianę częstości oddechów u noworodka, zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe stosowanie podczas ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka po urodzeniu, jako wyraz uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ Strenduo stanowi skojarzenie substancji czynnych zawierające tramadol, nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

- Dane dotyczące paracetamolu:
Paracetamol przenika do mleka kobiecego w ilościach nieistotnych klinicznie. W dostępnych dotąd publikacjach nie stwierdza się przeciwwskazań do karmienia piersią w czasie stosowania przez kobiety karmiące produktów zawierających wyłącznie paracetamol.
- Dane dotyczące tramadolu:
Tramadol i jego metabolity w niewielkich ilościach przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Niemowlę może spożyć 0,1% dawki przyjętej przez matkę. Tramadol nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadol może powodować senność i zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu przez alkohol lub inne związki działające depresyjnie na OUN (ośrodkowy układ nerwowy). W razie wystąpienia takiego działania, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej podczas badań klinicznych nad skojarzeniem paracetamolu i tramadolu były: nudności, zawroty głowy oraz senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Działania niepożądane zostały zaklasyfikowane do poniższych grup według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	często	spłatanie, zmienność nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu
	niezbyt często	depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć
	rzadko	uzależnienie od leku
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	zawroty głowy, senność
	często	bóle głowy, drżenie
	niezbyt często	mimowolne skurcze mięśni, parestezje, szumy uszne
	rzadko	atakacja, drgawki
Zaburzenia serca	niezbyt często	uczucie kołatania serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznana	hipoglikemia (badania po wprowadzeniu produktu do obrotu)

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	rzadko	nieostre widzenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności
	często	wymioty, zaparcia, suchość w jamie

		ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia
	niezbyt często	zaburzenia połykania, smoliste stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	nadmierne pocenie, świąd,
	niezbyt często	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu i zaleganie moczu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	dreszcze, uderzenia gorąca, bóle w klatce piersiowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	bardzo rzadko	nadużywanie

Mimo, iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu, nie można jednak wykluczyć ich wystąpienia.

W czasie stosowania **tramadolu** mogą wystąpić:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje alergiczne z objawami oddechowymi (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja
Zaburzenia psychiczne	nieznana	zmiany nastroju (zwykle euforia, czasem dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj ograniczenie, czasem zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i czuciowych (np. zaburzenia podejmowania decyzji, zaburzenia zachowania, zaburzenia percepcji) ¹
Zaburzenia serca	nieznana	bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	nieznana	niedociśnienie ortostatyczne, zapaść (tramadol)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	zahamowania oddychania
	nieznana	nasilenie objawów astmy ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	rzadko	zmiany apetytu, osłabienie siły mięśniowej Objawy zespołu odstawiennego: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne oraz nietypowe zaburzenia ze strony OUN
	nieznana	objawy odstawienia, podobne do objawów występujących podczas odstawiania opiatów, obejmują: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezę, drżenie oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Badania diagnostyczne	rzadko	zmiany w działaniu warfaryny, włączając wydłużenie czasu protrombinowego

¹ zaburzenia psychiczne mogące wystąpić po podaniu tramadolu różnią się u poszczególnych pacjentów stopniem nasilenia i charakterem (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia)

² nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem leku

W czasie stosowania **paracetamolu** mogą wystąpić:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	nieznana	zaburzenia składu krwi, włączając trombocytopenię i agranulocytozę ¹ , hipoprotrombinemie, jeśli jest stosowany z lekami podobnymi do warfaryny ²
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje nadwrażliwości włącznie z wysypką skórą
	bardzo rzadko	ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)

¹ niekoniecznie mogły one być związane ze stosowaniem paracetamolu

² raportowane w niektórych, ale nie we wszystkich badaniach

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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Strenduo jest produktem złożonym, zawierającym stałe dawki substancji czynnych.

W przypadku przedawkowania, mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznym działaniem tramadolu lub paracetamolu, lub obu tych substancji czynnych.

Objawy przedawkowania tramadolu:

W zasadzie objawy zatrucia tramadolem są z reguły podobne do objawów wywoływanych przez inne działające ośrodkowo leki przeciwbólowe (opioidy).

Zaliczają się do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości, włączając śpiączkę, drgawki oraz depresję oddechową do zatrzymania oddychania włącznie.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Ryzyko przedawkowania dotyczy szczególnie małych dzieci.

Objawy przedawkowania paracetamolu występujące w ciągu pierwszych 24 godzin obejmują: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz bóle brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą pojawić się 12 do 48 godzin od momentu przyjęcia leku. Możliwe są również zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych może rozwinąć się nawet bez obecności ciężkiego uszkodzenia wątroby. Opisywano przypadki zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki, włączając epizody ostrego zapalenia trzustki.

Uszkodzenie wątroby możliwe jest u dorosłych po przyjęciu 7,5 – 10 g lub więcej paracetamolu.

Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zazwyczaj odpowiednio odtrutego przez

FR/H/0521/001/IB/004_01.04.2016

glutation po przyjęciu normalnych dawek paracetamolu), zostają nieodwracalnie związane z tkanką wątroby.

Postępowanie po przedawkowaniu:

- Pacjenta należy niezwłocznie przetransportować do placówki specjalistycznej.
- Należy podtrzymywać czynność oddechową i krążenie.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbkę krwi (jak najszybciej od momentu przedawkowania leku), w celu oznaczenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu oraz do wykonania testów wątrobowych.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku (przedawkowania), a następnie powtarzać co 24 godziny. Zwykle obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT); po upływie jednego do dwóch tygodni następuje powrót tych wartości do normy.
- Opróżnienie żołądka poprzez wywołanie wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) lub płukanie żołądka.
- Należy wdrożyć postępowanie wspomagające, takie jak utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz podtrzymanie krążenia; w przypadku zahamowania oddychania należy zastosować nalokson; w przypadku wystąpienia drgawek należy podać diazepam.
- Tramadol w minimalnym stopniu jest eliminowany z surowicy metodą hemodializy i hemofiltracji. Dlatego leczenie ostrego zatrucia Strenduo przy zastosowaniu samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednie dla detoksykacji.

Natychmiastowe leczenie ma zasadnicze znaczenie w przypadku przedawkowania paracetamolu.

Pomimo braku wyraźnych wczesnych objawów, pacjent powinien być pilnie skierowany do szpitala, w celu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Płukanie żołądka należy wykonać u każdego dorosłego lub nastoletniego pacjenta, który w ciągu ostatnich 4 godzin zażył dawkę paracetamolu wynoszącą około 7,5 g lub więcej, lub u każdego dziecka, które w ciągu ostatnich 4 godzin przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu.

Stężenie paracetamolu we krwi powinno zostać oznaczone po upływie 4 godzin od zażycia dawki leku, w celu umożliwienia oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (za pomocą nomogramu przedawkowania paracetamolu).

Może być wymagane doustne podawanie metioniny lub dożylnie podawanie N-acetylocysteiny (ang. NAC), które mogą mieć korzystne działanie do 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylnie stosowana N-acetylocysteina jest najbardziej skuteczna w przypadku rozpoczęcia leczenia nią w ciągu 8 godzin od spożycia paracetamolu. Jednakże, należy podać NAC również, jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin od zażycia leku, oraz kontynuować podawanie przez cały okres terapii. Leczenie przy użyciu NAC powinno być rozpoczęte bezzwłocznie, jeśli istnieje podejrzenie bardzo dużego przedawkowania. Ogólne środki postępowania wspomagającego muszą być dostępne.

Niezależnie od tego, jaka jest zgłoszona dawka zażytego paracetamolu, należy jak najszybciej podać NAC (antidotum dla paracetamolu) - doustnie lub dożylnie, najlepiej w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy, inne
kod ATC: N 02 AX 52

Środki przeciwbólowe

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , oraz κ , wykazującym wyższe powinowactwo do receptorów μ . Inne mechanizmy przyczyniające się do działania przeciwbólowego leku to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz

zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, szeroki zakres dawek przeciwbólowych tramadolu nie wpływa hamująco na układ oddechowy. Tramadol również nie zmienia perystaltyki przewodu pokarmowego. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy jest zwykle nieznaczny. Uważa się, że siła działania tramadolu wynosi jedną dziesiątą do jednej szóstej siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan, może to być działanie zarówno ośrodkowe jak i obwodowe.

Strenduo jest produktem umiejscowionym na drugim stopniu drabiny analgetycznej według podziału WHO (Światowej Organizacji Zdrowia) i zgodnie z tym powinien być stosowany przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest podawany w postaci racemicznej. Formy [-] oraz [+] tramadolu oraz jego metabolit M1, są wykrywane we krwi. Chociaż tramadol ulega szybkiemu wchłonięciu po podaniu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po doustnym podaniu pojedynczej tabletki produktu zawierającego tramadol/paracetamol (37,5 mg + 325 mg), maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 4,2 µg/ml (paracetamol) osiągane jest odpowiednio po upływie 1,8 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 0,9 godz. (paracetamol). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2}$ wynosi 5,1/4,7 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 2,5 godz. (paracetamol).

Badania farmakokinetyki u zdrowych ochotników otrzymujących pojedyncze oraz wielokrotne dawki doustne Strenduo nie wykazały klinicznie znaczącej zmiany parametrów kinetycznych każdej substancji czynnej leku, w porównaniu do parametrów substancji czynnych stosowanych osobno.

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym racemiczny tramadol wchłania się szybko i niemal całkowicie. Średnia całkowita dostępność biologiczna pojedynczej dawki 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Po wielokrotnym podaniu dostępność biologiczna tramadolu zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym Strenduo, paracetamol ulega szybkiemu i niemal całkowitemu wchłonięciu, głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu obserwowane jest po upływie godziny i nie ulega zmianie pod wpływem równoczesnego podawania tramadolu.

Doustne podanie Strenduo z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie leku w osoczu oraz zakres wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu, zatem Strenduo można stosować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja:

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l.). Wiąże się z białkami osocza w około 20%. Paracetamol ulega dystrybucji do większości tkanek organizmu, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Stosunkowo niewielka ilość (~20%) paracetamolu ulega związaniu z białkami osocza.

Metabolizm:

Tramadol jest szybko metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% dawki ulega wydaleniu w moczu w postaci niezmienionej, natomiast 60% dawki ulega wydaleniu w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany poprzez O-demetylację (katalizowaną przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1, i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 jest dalej metabolizowany poprzez N-demetylację i koniugację z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w surowicy metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma działanie przeciwbólowe i działa silniej od leku macierzystego. Stężenia w surowicy metabolitu M1 są kilka razy mniejsze niż tramadolu a wpływ kliniczny nie ulega zmianie pod wpływem podawania dawek wielokrotnych.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie, na drodze dwóch szlaków metabolicznych - sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Ten ostatni szlak ulega szybkiemu wyczerpaniu po dawkach większych od terapeutycznych. Niewielka ilość (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P 450, w wyniku czego powstaje aktywny produkt pośredni (N-acetylo-

benzochinonoimina), która w normalnych warunkach jest szybko sprzęgana ze zredukowanym glutationem i wydalana z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W przypadku znacznego przedawkowania paracetamolu, ilość tego metabolitu ulega zwiększeniu.

Eliminacja:

Tramadol oraz jego metabolity wydalane są głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie w postaci metabolitów powstałych na drodze zależnego od dawki sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania obu związków ulega wydłużeniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt złożony zawierający stałe dawki tramadolu i paracetamolu nie był poddawany badaniom przedklinicznym w celu oceny działania rakotwórczego, mutagennego oraz wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów otrzymujących doustnie produkt złożony zawierający tramadol oraz paracetamol, nie stwierdzono działania teratogennego, które można przypisać badanemu leкови.

Produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol okazał się embriotoksyczny oraz fetotoksyczny u szczurów, przy podawaniu dawek toksycznych dla matki (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3 razy większych niż maksymalna dawka terapeutyczna u człowieka. Nie zaobserwowano jakiegokolwiek działania teratogennego dla tej dawki. Toksyczny wpływ na zarodek i płód powoduje zmniejszenie masy ciała płodu oraz wzrost częstości występowania nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki, powodujące słabsze działanie toksyczne na matkę (10/87 oraz 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie miały toksycznego wpływu na zarodek oraz płód.

W standardowych badaniach mutagenności nie wykazano potencjalnego działania mutagennego tramadolu u ludzi.

W badaniach rakotwórczości nie wykazano potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały wpływ tramadolu (przy bardzo dużych dawkach) na rozwój narządów, kostnienie oraz śmiertelność noworodków, który był związany z toksycznym wpływem na matkę. Płodność, zdolność reprodukcyjna i rozwój potomstwa były niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie obserwowano żadnego działania na płodność po doustnym zastosowaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg mc. u samców szczurów i do 75 mg/kg mc. u samic.

Obszerne badania nie wykazały ryzyka genotoksycznego działania paracetamolu stosowanego w terapeutycznych (tj. nietoksycznych) dawkach.

Długoterminowe badania prowadzone u szczurów i myszy nie wykazały potencjału onkogennego paracetamolu stosowanego w dawkach nie wpływających toksycznie na wątrobę.

Badania na zwierzętach oraz rozległe doświadczenia ze stosowaniem u ludzi nie wykazały toksycznego wpływu na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Skrobia kukurydziana

FR/H/0521/001/IB/004_01.04.2016

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry White 03F58991:
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Strenduo pakowane są w blistry z folii PVDC/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Tabletki Strenduo pakowane są w opakowania po 20, 28 i 30 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BGP Products Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21351

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

FR/H/0521/001/IB/004_01.04.2016

04/2016