

PharmaS

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Трамадол/Парацетамол ПхармаС 37,5 mg/325 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 37,5 mg трамадол хидрохлорид и 325 mg парацетамол.

За целосен список на помошните состојки, видете поглавје 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Светло жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети со втиснат знак “I 03” од едната страна и без знак од другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Комбинацијата на трамадол и парацетамол е наменета за симптоматски третман на умерена до силна болка.

Употребата на лекот треба да биде ограничена само на пациенти со умерена до силна болка кај кои има потреба од комбинацијата на трамадол и парацетамол (видете исто така поглавје 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни и адолесценти (12 години и постари)

Употребата на лекот треба да биде ограничена само кај пациенти со умерена до силна болка, кај кои е неопходна потребата од комбинација на трамадол и парацетамол.

Дозата треба индивидуално да се прилагоди во согласност со интензитетот на болката и одговорот на пациентот.

Се препорачува почетна доза од 2 таблети. По потреба, може да се земат и дополнителни дози, но не повеќе од 8 таблети (еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол) дневно.

Дозниот интервал не треба да биде пократок од 6 часа.



Во ниту еден случај, лекот не треба да се администрира подолго отколку што е навистина потребно (видете исто така поглавје 4.4). Доколку, поради природата и сериозноста на болеста, е неопходен долготраен третман, потребно е внимателно, редовно мониторирање (со прекини на терапијата, кога е возможно), за да се процени дали е неопходно продолжување на терапијата.

Деца

Ефикасноста и безбедноста на употреба на комбинација од трамадол и парацетамол не е утврдена кај деца помлади од 12 години. Според тоа, не се препорачува неговата употреба кај оваа популација.

Стари лица

Кај овие пациенти може да се употребуваат вообичаените дози, но треба да се земе во предвид дека кај волонтерите постари од 75 години, полуживотот на елиминација на трамадолот по оралната администрација е зголемен за 17%. Според тоа, кај пациентите постари од 75 години, се препорачува интервалот помеѓу дозите да не биде пократок од 6 часа поради присуството на трамадол.

Пациенти со ренална инсуфициенција

Поради присуството на трамадол, не се препорачува употреба на лекот кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс < 10 ml/min). Во случаи на умерено ренално нарушување (креатинин клиренс помеѓу 10 и 30 ml/min), дозниот интервал треба да се зголеми на 12 часа. Поради тоа што трамадолот се отстранува многу бавно преку хемодијализа или преку хемофилтрација, вообичаено не е потребна пост-дијализна администрација за да се одржи аналгезијата.

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања, лекот не треба да се употребува (видете поглавје 4.3). Кај умерени случаи, треба внимателно да се земе во предвид продолжувањето на дозниот интервал (видете поглавје 4.4).

Начин на употреба

За перорална употреба.

Таблетите мора да се проголтаат цели, со доволна количина на вода. Не смеат да се кршат или цвакаат.

4. 3. Контраиндикации

- Пречувствителност на трамадол, парацетамол или на некоја од помошните состојки (видете поглавје 6.1) на овој медицински производ,



- Акутна интоксикација со алкохол, хипнотици, аналгетици со централно дејство, опиоиди или психотропни лекови,
- Лекот не треба да се дава кај пациентите кои земаат моноамино оксидаза инхибитори (МАО инхибитори) или во периодот од две недели по престанок на терапијата со нив (видете поглавје 4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција)
- Тешки хепатални нарушувања
- Епилепсија која не се контролира со терапија (видете поглавје 4.4).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Предупредувања:

Кај возрасни и адолесценти на 12 годишна возраст и постари, не треба да се надминува максималната дозволена доза (8 таблети). Со цел да се избегне ненамерно предозирање, на пациентите треба да им се даде совет да не ја надминуваат препорачаната доза и да не користат некој друг производ кој содржи парацетамол (вклучувајќи ги и оние кои се земаат без рецепт) или пак производи кои содржат трамадол хидрохлорид, без да се консултираат со лекар.

Лекот не се препорачува кај болни со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс <10 ml/min).

Лекот не треба да се употребува кај пациенти со тешко хепатално нарушување (видете поглавје 4.3). Опасноста при предозирање со парацетамол е поголема кај пациентите со не-циротично алкохолно заболување на црниот дроб. Кај умерени случаи, треба внимателно да се земе во предвид продолжувањето на дозниот интервал.

Кај болни со тешки респираторни нарушувања, не се препорачува употреба на комбинација од трамадол и парацетамол.

Трамадолот не е погоден како замена кај пациентите зависни од опиоиди. Иако претставува опиоиден агонист, трамадолот не може да ги супримира симптомите на апстиненција од морфин.

Забележани се конвулзии кај пациентите подложни на напади кои се третирали со трамадол или кои земаат некои други лекови за намалување на прагот на напади, особено селективни инхибитори на повторното превземање на серотонинот, трициклични антидепресиви, антипсихотици, аналгетици со централно дејство или локални анестетици. Пациентите со епилепсија која е контролирана со терапија или пациентите подложни на напади треба да се третираат со комбинација од трамадол и парацетамол само кога постојат јасни услови за тоа. Забележани се конвулзии кај пациентите кои примаат трамадол во препорачаните дози. Ризикот може да се зголеми кога дозите на трамадол ја надминуваат препорачаната горна дозна граница.

Не се препорачува истовремена употреба на опиоидни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин), (видете поглавје 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции).



Претпазливост при употреба

Потребна е претпазливост при употреба на комбинацијата трамадол и парацетамол кај следните пациенти:

- зависни од опиоиди
- со кранијална траума
- склони на конвулзивни нарушувања,
- со нарушувања на билијарниот тракт
- во состојба на шок
- во состојба на променета свесност поради непознати причини
- со проблеми кои влијаат на респираторниот центар или на респираторната функција
- со зголемен интракранијален притисок.

Кај некои пациенти, парацетамолот во повисоки дози може да предизвика хепатална токсичност.

Во терапевтски дози, трамадолот може да предизвика симптоми на апстиненција по прекинувањето на терапијата. Во ретки случаи се забележани случаи на зависност или злоупотреба. Може да се јават симптоми на повлекување од терапија слични на оние кои се јавуваат по прекинување со опиати (видете поглавје 4.8).

За време на една студија, е утврдено дека употребата на трамадол за време на општа анестезија со енфлуран и азотен оксид ја зголемува можноста за интра-оперативно будење. Се додека не се добијат дополнителни информации, употребата на трамадол за време на блага анестезија треба да се избегнува.

4. 5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Истовремената употреба е контраиндицирана со:

- *Не-селективни инхибитори на моноамино оксидазата (МАО инхибитори)* ризик за појава на серотонинергичен синдром, кој се манифестира со дијареа, тахикардија, потење, тремор, конфузија и кома.
- *Селективни МАО инхибитори, тип А* (екстраполација од не-селективни МАО инхибитори) поради ризик за појава на серотонинергичен синдром, кој се манифестира со дијареа, тахикардија, потење, тремор, конфузија и кома.
- *Селективни МАО инхибитори, тип Б* централни симптоми на експитација кои предизвикуваат серотонинергичен синдром кој се манифестира со дијареа, тахикардија, потење, тремор, конфузија и кома.
- Во случај на скорешен третман со МАО инхибитори, потребно е да поминат две седмици пред да започне терапијата со трамадол, вклучувајќи ја и комбинацијата на трамадол со парацетамол.

Не се препорачува исовремена терапија со:

- *Алкохол* бидејќи го зголемува седативното дејство на опиоидите аналгетици. Влијанието врз будноста може да предизвика опасност при возење на автомобил и



ракување со машини. Според тоа, избегнувајте конзумирање на алкохолни пијалоци, како и земање на медицински производи кои содржат алкохол.

- *Карбамазепин* и други индуктори на ензими поради ризик за намалена ефикасност и пократко траење поради намалените плазматски концентрации на трамадол.
- *Опиоидни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин и пентазоцин)* поради намалување на анагетското дејство преку компетитивно блокирање на рецепторите, со можност за појава на симптоми на апстиненција.

Истовремена употреба со неопходност од мерки на претпазливост:

- Кај поединечни случаи, забележан е серотонински синдром времено поврзан со терапевтската употреба на трамадол во комбинација со други серотонинергични лекови, како што се *селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин и триптаните*. Знаците на серотонински синдром може да вклучат, на пример конфузија, агитација, треска, потење, атаксија, хипер-рефлексија, миоклонус и дијареа.
- *Други опиоидни лекови (вклучувајќи антитусици и супститутивни третмани), бензодиазепини и барбитурати*, поради зголемен ризик за респираторна депресија која може да биде фатална во случаи на предозирање.
- *Други депресори на централниот нервен систем, како што се други опиоидни лекови (вклучувајќи антитусици и супститутивни третмани), барбитурати, бензодиазепини, други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресиви, седативни антихистаминици, невролептици, антихипертензивни лекови со централно дејство, талидомид и баклофен*, бидејќи овие лекови може да предизвикаат зголемена централна депресија. Нивното влијание врз будноста може да го направи опасно управувањето со автомобил или ракувањето со машини.
- Препорачливо е да се изведува периодична евалуација на протромбинското време при истовремената употреба на комбинација на трамадол и парацетамол и состојки слични на *варфарин*, поради забележани зголемени вредности на INR.
- Други лекови познати како *инхибитори на CYP3A4*, како што се *кетоназол и еритромицин*, може да го инхибираат метаболизмот на трамадол (N-деметилација), а најверојатно исто така и метаболизмот на активниот O-деметиран метаболит. Не е сеуште утврдена клиничката значајност на ваквата интеракција.
- Медицински производи кои го намалуваат прагот на појава на напади, како што се *бупропион, антидепресиви кои го инхибираат превземањето на серотонин, трициклични антидепресиви и невролептици*, бидејќи истовремената употреба на трамадол со овие лекови може да го зголеми ризикот за појава на конвулзии.
- Брзината на апсорпција на парацетамолот може биде зголемена при истовремена употреба на *метоклопрамид или домперидон*, а намалена при истовремена употреба на *холестирамин*.



- Во ограничен број на студии, пре- или пост-оперативната администрација на *ондасетрон* (5-НТЗ антагонист, антиеметик) ја зголемува потребата за трамадол кај пациентите со пост-оперативна болка.

4. 6. Бременост и доење

Бременост

Бидејќи лекот претставува фиксно-дозна комбинација од активни состојки од кои едната е трамадол, не треба да се употребува за време на бременоста.

Податоци кои се однесуваат на парацетамол

Епидемиолошките студии за бременост кај луѓето не покажаа опасно влијание на парацетамолот употребен во препорачани дози, но пациентите треба да ги следат советите на својот лекар во врска со неговата употреба.

Податоци кои се однесуваат на трамадол

Не треба да се употребува трамадол во текот на бременоста бидејќи не постојат доволно податоци за безбедноста на трамадол кај бремените жени. Трамадолот применет пред или во текот на породувањето не влијае на контрактилноста на матката. Кај новороденчето може да предизвика промени во минутниот волумен на дишење кои вообичаено не се клинички значителни. Неговата хронична употреба во тек на бременоста може да предизвика симптоми на апстиненција кај новороденото бебе, како последица од навикнување.

Доење

Бидејќи лекот претставува фиксно-дозна комбинација од активни состојки, од кои едната е трамадол, не треба да се зема за време на доењето.

Податоци кои се однесуваат на парацетамол

Парацетамолот се екскретира во мајчиното млеко, но не во клинички значителни количини. Достапните објавени податоци препорачуваат примена на лекови кои содржат само парацетамол во текот на доењето.

Податоци кои се однесуваат на трамадол

Трамадолот и неговите метаболити се пронајдени во мали количини во мајчиното млеко. Новороденчето може да внесе 0.1% од дозата дадена на мајката. Според тоа, трамадолот не треба да се администрира за време на доењето.



4. 7. Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Трамадолот може да предизвика поспаност или вртоглавица, што може да биде потенцирано при истовремено конзумирање на алкохол или земање на други ЦНС депресори. Во тој случај, пациентот не треба да управува со автомобил или да ракува со машини.

4. 8. Несакани дејства

Најчесто утврдени несакани дејства за време на клиничките испитувања со комбинацијата парацетамол/трамадол се гадење, вртоглавица и поспаност. Тие се забележани кај повеќе од 10% од пациентите.

Несаканите дејства се класифицирани според органските системи и фреквенцијата на јавување: многу чести $\geq 1/10$ ($>10\%$); чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$ ($>1\%$ и $<10\%$), помалку чести $\geq 1/1,000$ и $< 1/100$ ($>0.1\%$ и $<1\%$), ретки $\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$ ($>0.01\%$ и $<0.1\%$), многу ретки $< 1/10,000$ ($<0.01\%$), вклучувајќи ги поединечните случаи.

Кардијални нарушувања

Помалку чести: хипертензија, палпитации, тахикардија, аритмија

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: вртоглавица, поспаност

Чести: главоболка, тремор

Помалку чести: неконтролирани мускулни контракции, парестезии, тинитус

Ретки: атаксија, конвулзии

Психијатриски нарушувања

Чести: конфузија, промени на расположението (анксиозност, нервоза, еуфорија), нарушувања на спиењето

Помалку чести: депресија, халуцинации, кошмари, амнезија

Ретки: зависност од лекови

Психијатриски нарушувања забележани во текот на пост маркетиншки истражувања

Многу ретки: злоупотреба

Нарушувања на окото

Ретки: заматен вид

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Помалку чести: диспнеа

Гастроинтестинални нарушувања

<i>Многу чести:</i>	гадење
<i>Чести:</i>	гадење, констипација, сува уста, дијареа, стомачна болка, диспепсија, флатуленција
<i>Помалку чести:</i>	дисфагија, мелена

Хепатобилијарни нарушувања

<i>Помалку чести:</i>	зголемено ниво на хепатални трансминази
-----------------------	---

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво

<i>Чести:</i>	потење, пруритус
<i>Помалку чести:</i>	кожни реакции (на пример осип, уртикарија)

Ренални и уринарни нарушувања

<i>Помалку чести:</i>	албинурија, нарушувања на мокрењето (дисурија и уринарна ретенција)
-----------------------	---

Организмот како целина

<i>Помалку чести:</i>	тресење, напливи на топлина, торакална болка
-----------------------	--

Иако не се забележани за време на клиничките испитувања, не може да се исклучи појавата на следните несакани дејства за кои се смета дека се поврзани со администрацијата на трамадол или парацетамол:

Трамадол

- Постурална хипотензија, брадикардија, колапс (несвестица)
- Пост-маркетиншките истражувања на трамадол покажаа ретки алтерации на дејството на варфаринот, вклучувајќи елевација на протромбинското време
- Ретки случаи: алергиски реакции со респираторни симптоми (на пример диспнеа, бронхоспазми, тешко дишење, ангионеуротски едем) и анафилаксија
- Ретки случаи: промени на апетитот, моторна слабост, и респираторна депресија
- По администрација на трамадол може да се јават психички несакани дејства и тие варираат индивидуално според нивниот интензитет и природа (во зависност од личноста и времетраењето на лекувањето). Овие несакани дејства вклучуваат промени на расположението (вообичаено елација, повремено дисфорија), промени на активноста (вообичаено намалена, повремено зголемена) и промени во когнитивниот и сензорниот дел од личноста (на пример нарушувања на расудувањето, однесувањето и перцепцијата)
- Беше забележано влошување на постоечка астма, иако не е утврдена меѓусебната поврзаност



- Симптомите на апстиненција, слични на оние кои се јавуваат по прекин на терапијата со опиати се следните: агитација, анксиозност, нервоза, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми. Останатите симптоми, кои ретко се забележуваат доколку нагло се престане со земање на трамадол, вклучуваат: панични напади, силна анксиозност, халуцинации, парестезии, тинитус и невообичаени ЦНС симптоми.

Парацетамол

- Несаканите дејства на парацетамолот се ретки, но сепак може да се јават реакции на пречувствителност, вклучувајќи и кожен исип. Постојат извештаи за крвни дискразии вклучувајќи тромбоцитопенија и агранулоцитоза, но нивната појава не значи дека е поврзана со парацетамолот.
- Постојат неколку извештаи кои сугерираат дека парацетамолот може да предизвика хипопротромбинемиија кога се дава заедно со лекови слични на варфарин. Во други студии, не е забележана промена на протромбинското време.

4. 9. Предозирање

Во случаи на предозирање со фиксно-дозна комбинација на трамадол и парацетамол, симптомите може да ги вклучат знаците и симптомите на токсичност на трамадол или парацетамол или пак на двете активни состојки.

Симптоми на предозирање со трамадол:

Во принцип, при интоксикација со трамадол, треба да се очекуваат симптоми слични на оние на другите аналгетици со централно дејство (опиоиди). Тие вклучуваат: миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушување на свеста па се до кома, конвулзии, респираторна депресија и респираторен арест.

Симптоми на предозирање со парацетамол:

Предозирањето е од особена важност кај млади деца. Симптомите на предозирање со парацетамол во првите 24 часа вклучуваат: бледило, гадење, повраќање, анорексија и абдоминална болка. Оштетување на црниот дроб може да се забележи по 12 до 48 часа од ингестијата. Исто така, може да се јават и абнормалности во метаболизмот на гликоза, како и метаболна ацидоза. При тешки труења, хепаталната слабост може да прогредира до енцефалопатија, кома и смрт. Акутна ренална слабост со акутна тубуларна некроза може да се развие дури и при отсуство на тешко оштетување на црниот дроб. Беа забележани и срцеви аритмии и панкреатитис.

Оштетување на црниот дроб е можно кај возрасни пациенти кои земале од 7,5 до 10 g или повеќе, парацетамол. Се смета дека прекумерните количини на токсичниот метаболит (кои вообичаено соодветно се детоксифицирани од глутатионот кога ќе се



земат нормални дози на парацетамол) иреверзибилно се врзуваат за ткивото на црниот дроб.

Лекување на предозирање:

- Итно префрлање во специјализирана единица.
- Да се одржуваат респираторните и циркулаторните функции.
- Пред да се започне терапијата, треба да се земе примерок од крвта веднаш по предозирањето за да се измерат плазматските концентрации на парацетамол и трамадол со цел да се изведат хепатални тестови.
- Да се изведат хепатални тестови на почетокот (од предозирањето) и да се повторуваат на секои 24 часа. Вообичаено се забележува зголемување на нивоата на хепаталните ензими (AST, ALT); тие се нормализираат по една или две недели.
- Да се испразни стомакот на тој начин што ќе го натерате пациентот да повраќа (кога пациентот е во свесна состојба) со помош на иритација или пак со гастрична лаважа.
- Треба да се превземат и супортивни мерки како што се одржување на проодноста на дишните патишта и кардиоваскуларната функција. Треба да се употреби налоксон за да се спречи респираторна депресија. Нападите може да бидат контролирани со диазепам.
- Трамадолот минимално се елиминира од серумот со хемодијализа или хемофилтрација. Според тоа, хемодијализата или хемофилтрацијата не се соодветни методи при акутна интоксикација со дозно-фиксна комбинација на трамадол и парацетамол.

При процесот на справување со предозирањето со парацетамол, неопходен е навремен третман. Според тоа, пациентите треба итно да се однесат во болница и да побараат навремена медицинска помош, дури и тогаш кога раните симптоми не се толку значајни. Секој возрасен човек или адолесцент кој има земено околу/или повеќе од 7,5 g парацетамол во тек на 4 часа или секое дете кое има земено >150 mg/kg парацетамол во текот на 4 часа треба да подлежи на гастрична лаважа.

Концентрациите на парацетамол во крвта треба да се измерат по 4 часа од предозирањето за да може да се процени ризикот од развој на оштетувања на црниот дроб (со помош на номограм за предозирање со парацетамол).

Администрацијата на орален метионин или интравенски N-ацетилцистеин (NAC) е најкорисна доколку се започне во периодот од 48 часа по ингестијата на преголема доза. Сепак, NAC треба да се даде и по 8 часа од предозирањето и понатаму да се продолжи со целосна терапија. Терапијата со NAC треба да се започне веднаш по



сомневањето дека се работи за големо предозирање. Исто така, мора да бидат достапни и општите супортивни мерки.

Независно од количината на земениот парацетамол, антидотот на парацетамол, NAC, треба да се администрира орално или интравенски колку што е можно побрзо; доколку е возможно во периодот од 8 часа по предозирањето.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: аналгетици, други опиоиди
АТС код: N02A X 52

Трамадолот претставува опиоиден аналгетик кој делува на централниот нервен систем. Трамадол е чист не-селективен агонист на μ , δ , и κ опиодните рецептори, со повисок афинитет кон μ рецепторите. Останати механизми кои придонесуваат за неговото аналгетско дејство се инхибиција на превземањето на норадреналинот од неуроните, како и подобрување на ослободувањето на серотонин. Исто така, трамадолот има и антитусично дејство. За разлика од морфинот, широкиот спектар на аналгетски дози на трамадол не предизвикуваат респираторна депресија. Слично на тоа, не е променет ниту гастроинтестиналниот мотилитет. Кардиоваскуларните ефекти се вообичаено благи. Јачината на трамадол се смета дека е една десетина до една шестина од онаа на морфинот.

Точниот механизам на аналгетските својства на парацетамолот не е познат и се смета дека може да вклучува централни и периферни дејства.

Фиксо-дозната комбинација на трамадол и парацетамол е категоризирана како второстепен аналгетик од страна на СЗО во нивната скала за болки и треба да се употребува во согласност со препораките од лекар.

5.2. Фармакокинетски својства

Трамадолот се администрира во рацемска форма и во крвта се детектираат [-] и [+] формите на трамадол и на неговиот метаболит М1. Иако трамадолот брзо се апсорбира по администрацијата, неговата апсорпција е побавна (а неговиот полу-живот е подолг) од онаа на парацетамолот. По администрацијата на единечна орална доза на трамадол/парацетамол (37,5mg/325mg) таблетите, максимални плазматски концентрации од 64,3/55,5 ng/ml [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 4,2 μ g/ml (парацетамол) се постигнуваат по 1,8 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 0,9 часа (парацетамол),



соодветно. Полу-животите на елиминација $t_{1/2}$ изнесуваат 5,1/4,7 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 часа (парацетамол).

За време на фармакокинетските студии спроведени на здрави волонтери, по единечна и повторена орална администрација на таблетите трамадол/парацетамол, не беа забележани клинички значајни промени на кинетските параметри на секоја од активните состојки, во споредба со параметрите на активните состојки доколку се употребат самостојно.

Апсорпција

Трамадолот во рацемска форма брзо и скоро целосно се апсорбира по орална администрација. Апсолутната биорасположивост на единечната доза од 100 mg изнесува околу 75%. По повторена администрација, биорасположливоста се зголемува и достигнува околу 90%. По администрацијата на таблетите трамадол/парацетамол, оралната апсорпција на парацетамолот е брза и скоро целосна, а се случува главно во тенкото црево. Максимални плазматски концентрации на парацетамолот се достигнуваат за еден час и не се менуваат при истовремена администрација со трамадол.

Оралната администрација на таблетите трамадол/парацетамол со храна, нема значајно влијание врз максималните плазматски концентрации и опсегот на апсорпција ниту на трамадолот, ниту на парацетамолот. Според тоа, лекот трамадол/парацетамол може да се зема независно од оброците.

Дистрибуција

Трамадолот поседува висок афинитет кон ткивата ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Се врзува околу 20% за плазматските протеини.

Парацетамолот главно се дистрибуира низ сите ткива, со исклучок на мастите. Неговиот волумен на дистрибуција е околу 0,9 l/kg. Релативно мал дел (~20%) од парацетамолот се врзува со плазматските протеини.

Метаболизам

Трамадолот брзо се метаболизира по орална администрација. Околу 30% од дозата се елиминира непроменета во урината, додека пак 60% од дозата се елиминира во облик на метаболити.

Трамадолот се метаболизира по пат на О-деметилација (катализирана од ензимот CYP2D6) до метаболит М1 и по пат на N-деметилација (катализирана од CYP3A) до метаболит М2. Метаболитот М1 понатаму се метаболизира по пат на N-деметилација и преку конјугација со глукуронска киселина. Полу-животот на елиминација од плазмата на М1 метаболитот изнесува 7 часа. Метаболитот М1 поседува аналгетски својства и е попотентен од неговиот претходник. Плазматските концентрации на М1 се неколку



пати пониски од оние на трамадолот, а придонесот во однос на клиничките ефекти не се менува по повеќекратно дозирање.

Парацетамолот главно се метаболизира во црниот дроб преку два главни хепатални патишта: глукуронидација и сулфатација. Вториот начин може брзо да се засити при дози поголеми од терапевтските. Мал дел (помалку од 4%) се метаболизира преку цитохром P450 до активен посредник (N-ацетил бензокинонимин), кој при нормални услови на употреба брзо се детоксифицира преку намалениот глутатион и се екскретира во урината по конјугација со цистеин и меркаптурна киселина. Сепак, при поголеми дози (предозирање), количината на овој метаболит се зголемува.

Елиминација

Трамадолот и неговите метаболити се елиминираат главно преку бубрезите. Полу-животот на парацетамолот изнесува околу 2 до 3 часа кај возрасните. Тој е пократок кај децата и малку подолг кај новороденчињата и кај циротичните пациенти.

Парацетамолот во главно се елиминира преку дозно-зависната формација на глукуро- и сулфо- конјугатните деривати. Помалку од 9% од парацетамолот се екскретира непроменет во урината. При ренална инсуфициенција, полу-животот на двете состојки е продолжен.

5. 3. Предклинички податоци за сигурноста на примената

Не се спроведени предклинички испитувања со фиксно-дозната комбинација трамадол и парацетамол со цел да се одредат нивните карциногени или мутагени ефекти, како и ефектите во однос на фертилноста.

Не беа забележани тератогени ефекти кои можат да се поврзат со употребата на овој лек кај млади стаорци третирани орално со комбинацијата на трамадол/парацетамол.

Докажано е дека комбинацијата трамадол/парацетамол е ембриотоксична и фетотоксична кај стаорците при дози токсични за мајката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), односно, 8.3 пати повисоки од максималната терапевтска доза кај мажи. При оваа доза не беа забележани тератогени ефекти. Токсичноста за ембрионот и за фетусот се презентира како намалена тежина на фетусот и зголемување на бројот на ребрата. Пониските дози кои предизвикуваат помалку сериозни токсични ефекти кај мајката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол) не резултираа со токсични ефекти кај ембрионот или фетусот.

Резултатите на стандардните тестови за мутагеност не докажаа потенцијален ризик за генотоксичност на трамадолот кај мажите.

Резултатите од тестовите за карциногеност не покажаа потенцијален ризик на трамадолот кај мажите. Студиите на животни открија дека трамадолот, во многу високи дози, има влијание врз развојот на органите, осификацијата и неонаталниот морталитет, што е асоцирано со матернотоксичност. Не беа засегнати фертилноста, репродуктивната изведба и развојот на младенчињата.



Трамадолот ја минува плацентата. Исто така, не е забележано влијание врз фертилноста, по орална администрација на трамадол во дози до 50 mg/kg кај машки стаорци и 75 mg/kg кај женски стаорци.

Истражувањата не докажаа ризик од генотоксичност на парацетамол при терапевтски (односно нетоксични) дози.

Долготрајните студии изведени со стаорци и глвци не докажаа туморогени ефекти при употреба на не-хепатотоксични дози на парацетамол.

Студиите на животни и досегашното искуство кај луѓето не докажаа репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на помошни состојки

Таблетно јадро: пченкарен скроб; целулоза, прав; натриум скробен гликолат (тип А); прежелатинизиран скроб; магнезиум стеарат

Филм обвивка: опадрај YS-1-6382G светло жолт (хипромелоза (E464); титан диоксид (E171); макрогол 400; железен оксид жолт (E172); полисорбат 80 (E433))

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

36 месеци.

6.4. Начин на чување

За овој медицински производ не се потребни посебни услови на чување.

6.5. Пакување и содржина на пакувањето

20 филм-обложени таблети во PVC/PVDC//Al блистер

30 филм-обложени таблети во PVC/PVDC//Al блистер

6.6. Упатство за употреба и ракување и посебни мерки за отстранување на неупотребениот лек или отпадните материјали кои потекнуваат од лекот

Секој неискористен производ или отпадок треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПхармаС Лекови дооел Скопје

Народен фронт 5/3-1

1 000 Скопје, Р. Македонија



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

/

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

/

