

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180063
Разрешение №	67979, 25-02-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трамадол Комбо 37,5 mg /325 mg филмирани таблетки
Tramadol Combo 37,5 mg /325 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: по-малко от 1 mmol натрий в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светложълти, продълговати, двойноизпъкнали таблетки без обозначения.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Трамадол Комбо е показан за симптоматично лечение на умерена до силна болка. Употребата на Трамадол Комбо трябва да бъде ограничена само при пациенти, при които се прецени, че умерената до силна болка изисква комбинирането на трамадол и парацетамол (вж. също точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши (на и над 12 години)

Трамадол Комбо трябва да бъде прилаган при пациенти с умерена до силна болка, за която комбинацията от трамадол и парацетамол се счита за подходяща.

Дозата трябва да бъде индивидуално титрирана в зависимост от интензитета на болката и чувствителността на отделния пациент. По принцип най-ниската ефективна доза за постигане на аналгезия трябва да се прилага.

Общата дневна доза не трябва да надвишава 8 таблетки дневно (еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол).

Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 6 часа.

Препоръчва се начална доза от две таблетки Трамадол Комбо. При необходимост могат да бъдат приети и допълнителни дози, ненадвишаващи 8 таблетки дневно (еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол).



Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 6 часа.

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

Цели на лечението и преустановяване

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

Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на Трамадол Комбо не са установени при деца под 12-годишна възраст. Ето защо не се препоръчва лечение в тази група.

Пациенти в старческа възраст

Обичайната дозировка може да бъде прилагана при пациенти над 75 години, въпреки че елиминационния полуживот на трамадол е повишен с около 17% при перорално приложение. При пациенти над 75 години се препоръчва минимален интервал между дозите не по-малко от 6 часа.

Бъбречна недостатъчност

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

Чернодробна недостатъчност

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели, с достатъчно количество течност. Таблетките не трябва да се чупят или дъвчат.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;



- Остра интоксикация с алкохол, хипнотични лекарствени продукти, централно-действащи аналгетици, опиати или психотропни лекарствени продукти;
- Трамадол Комбо не трябва да се прилага при пациенти, които приемат МАО-инхибитори или са приемали такива в предходните две седмици (вж. точка 4.5);
- Тежко чернодробно увреждане;
- Епилепсия, която не се контролира с лечение (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

- Не трябва да бъде надвишавана максималната доза от 8 таблетки Трамадол Комбо при възрастни и юноши над 12 години. За избягване на случайно предозиране, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не превишават препоръчаната доза и да не приемат едновременно други лекарства, съдържащи парацетамол (включително такива, отпускани без рецепта) или трамадол съдържащи продукти, без да са се посъветвали с лекар;
- При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $<10 \text{ ml/min}$) не се препоръчва употребата на Трамадол Комбо;
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане Трамадол Комбо не трябва да бъде използван (вж. точка 4.3). Опасността от предозиране на парацетамол е по-голяма при пациенти с нецирозно алкохолно чернодробно заболяване. При умерено нарушение е необходимо внимателно обмисляне на възможността за удължаване на интервала между отделните дози;
- Трамадол Комбо не се препоръчва при тежка дихателна недостатъчност;
- Трамадол не е подходящ за заместващо лечение при пациенти с опиатна зависимост; Въпреки, че е опиоиден агонист, трамадол не може да потисне симптомите на морфинова зависимост;
- Съобщавани са случаи на конвулсии при пациенти, лекувани с трамадол, склонни към гърчове или приемащи други лекарства, които понижават прага за появата на гърчове, особено антипсихотици, централно-действащи аналгетици или локални анестетици. Пациентите с контролирана епилепсия или склонни към гърчове, трябва да бъдат лекувани с Трамадол Комбо само в случай на абсолютна необходимост. Случаи на гърчове са съобщавани при пациенти, приемали трамадол в препоръчителните дози. Рискът може да бъде повишен при превишаване на препоръчаната доза трамадол над горната граница;
- Не се препоръчва едновременното приложение с опиатни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин)(вж.точка 4.5).

Риск от едновременно лечение със седативни лекарства, като бензодиазепини или подобни лекарствени продукти

Едновременната употреба на седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или други подобни лекарства може да доведе до седация, респираторна депресия, кома или смърт. Поради тези рискове, едновременно лечение с трамадол и седативни лекарствени продукти трябва да се прилага само при пациенти, за които няма друго алтернативно лечение. Ако е взето решение да се прилага едновременна терапия с трамадол и седативни лекарствени продукти, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време.

Пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. Затова се препоръчва пациентите и хората, полагащи грижи за тях да бъдат информирани и наясно с тези симптоми (виж точка 4.5).

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



Дихателни нарушения по време на сън

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

Надбъбречна недостатъчност

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

Серотонинов синдром

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

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

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

При съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията, в зависимост от тежестта на симптомите. Преустановяването на приложението на серотонинергични лекарствени продукти обикновено води до бързо подобряване на състоянието.

Предпазни мерки при употреба

Възможно е развитие на толеранс, психическа и физическа зависимост, особено след дългосрочна употреба. Клиничната нужда от обезболяващо лечение трябва да бъде редовно проверявана (вж. точка 4.2). При опиоид-зависими пациенти и пациенти с анамнеза за злоупотреба или зависимост от лекарства, лечението трябва да се провежда само за кратко време или под наблюдение от лекар. Трамадол Комбо трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с черепна травма, склонни към конвулсивни нарушения, с нарушение на жлъчните пътища, в състояние на шок, с нарушение на съзнанието по неясни причини, с проблеми, засягащи центъра на дишане или дихателната функция, с повишено вътречерепно налягане. При някои пациенти предозирането с парацетамол може да доведе до чернодробна токсичност при някои пациенти.

Възможна е появата на симптоми на отнемане, подобни на тези при опиатната зависимост, които могат да се появят дори при терапевтични дози и краткосрочно лечение (вж. точка 4.8).

Симптомите на отнемане може да бъдат избегнати чрез постепенно намаляване на дозата в периода на преустановяване на приема, особено след продължително лечение. Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с трамадол, е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.

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

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

Толеранс, физическа и психическа зависимост и разстройства, дължащи се на употребата на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD) могат да се развият при многократно прилагане на опиоиди като Трамадол Комбо. Многократната употреба на Трамадол Комбо може да доведе до



висока доза и по-голяма продължителност на опиоидната терапия може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата или умишлената неправилна употреба на Трамадол Комбо може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя/сестри) за разстройства, дължащи се на употребата на психоактивни вещества (включително разстройства, дължащи се на употребата на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голяма депресия, тревожност и разстройства на личността).

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

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

Съобщени са случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина (HAGMA), дължаща се на пироглутаминова ацидоза при пациенти с тежко заболяване като тежко бъбречно увреждане и сепсис, или при пациенти с недोхранване или с други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), които са лекувани с парацетамол в терапевтична доза за продължителен период или комбинация от парацетамол и флуфлоксацилин. Ако се подозира HAGMA поради пироглутаминова ацидоза, е препоръчва незабавно прекратяване на парацетамол и внимателно наблюдение. Измерването на 5-оксопролин в урината може да бъде полезно за идентифициране на пироглутаминова ацидоза като основна причина за HAGMA при пациенти с множество рискови фактори.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба е противопоказана с:

- неселективни МАО-инхибитори

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

- селективни МАО-А инхибитори

Екстраполирано от неселективни МАО-инхибитори: риск от серотонининов синдром-диария, тахикардия, изпотяване, треперене, обърканост, дори кома

- селективни МАО-В инхибитори

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

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

Едновременното използване не се препоръчва с:

Алкохол



Алкохолът повишава седативния ефект на опиоидните аналгетици и това може да наруши дишането. Въздействието върху възможността за реагиране може да направи шофирането и работата с машини опасни.

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

Карбамазепим и други ензимни индуктори

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

Опиатни агонисти-антагонисти (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин)

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

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

Съпътстващата терапевтична употреба на трамадол и серотонинергични лекарствени продукти, като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното поемане на серотонина и нореpineфрина (SNRI), инхибитори на моноаминооксидаза (вж. точка 4.3), трициклически антидепресанти и миртазапин, могат да предизвикат серотонинов синдром — потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точки 4.4 и 4.8).

Други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства и субститутивно лечение): повишен риск от потискане на дишането, което може да бъде фатално в случай на предозиране.

Други депресанти, действащи върху централната нервна система, като други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства и субститутивно лечение), други анксиолитици, хипнотитици, седативни антидепресанти, седативни антихистамини, невролептици, централно-действащи антихипертензивни лекарства, талидомид и баклофен.

Тези активни вещества могат да предизвикат повишена централна депресия. Ефектът върху вниманието и възможността за реагиране може да направи опасно шофирането и работата с машини.

Поради съобщения за повишено INR, трябва да се подходи с внимание при едновременно лечение с варфарин и при медицински показания да се контролира редовно протромбиновото време при едновременна употреба на Трамадол Комбо.

Други вещества познати като инхибитори на CYP3A4, например като кетоназол и еритромицин може да инхибират метаболизма на трамадол (N-деметиране), а възможно е и метаболизма на активното O-деметирано производно. Клиничната значимост на това взаимодействие не е проучена.

Други понижавачи прага за появата на гърчове лекарствени продукти (като бупропион, селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), трициклическите антидепресанти и невролептици): едновременната употреба с трамадол води до повишен риск от поява на гърчове. Скоростта на абсорбция на парацетамол може да бъде повишена от метоклопрамид или домперидон и понижена от холестирамин.

При ограничен брой проучвания пре- или постоперативното приложение на антиеметика ондастерон (5-HT₃ антагонист) повишава нуждата от трамадол при пациенти с постоперативна болка.

Седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или подобни лекарства



Едновременната употреба на седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или други подобни може да доведе до седация, респираторна депресия, кома или смърт поради адитивния ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността на лечението трябва да бъдат ограничени (вижте точка 4.4).

Съпътстващото приложение на Трамадол Комбо с габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да предизвика респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или да има летален изход.

Едновременна употреба с флуфлоксацилин

Трябва да се внимава, когато парацетамол се използва едновременно с флуфлоксацилин, тъй като паралелният прием е свързан с метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина поради пироглутаминова ацидоза, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Данни, отнасящи се за парацетамол

Значително количество данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* не са убедителни. При клинична необходимост, парацетамол може да бъде прилаган по време на бременност, като се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък период на лечение и възможно най-рядко.

Данни, отнасящи се до трамадолов хидрохлорид

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

Кърмене

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

Данни, отнасящи се за парацетамол

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

Данни, отнасящи се до трамадол

Приблизително 0,1 % от дозата трамадол, приета от майката, се екскретира в кърмата. В непосредствения следродов период, при приемана перорална дневна доза до 400 mg от майката, това отговаря на средно количество трамадол, погълнато от кърмачетата, в размер на 3 % от дозата на майката, коригирана спрямо теглото. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечението с трамадол. Прекратяване на кърменето обикновено не се налага след прием на единична доза трамадол.



Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трамадол може да доведе до появата на сънливост или замаяност, които да се усилят от приема на алкохол или депресанти на ЦНС. Ако бъде засегнат, пациентът не трябва да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу и са класифицирани по следния начин: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия, аритмия

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност, сънливост

Чести: главоболие, треперене

Нечести: неволни съкращения на мускулите, парестезии

Редки: атаксия, конвулсии, синкоп

С неизвестна честота: серотонинов синдром

Психични нарушения

чести: обърканост, промени в настроението, тревожност, , нервност, еуфория, нарушение на съня

нечести: депресия, халюцинации, кошмарни сънища, амнезия

редки: делириум, лекарствена зависимост

Пост-маркетингово наблюдение

Много редки: злоупотреба

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея

С неизвестна честота: хълцане

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене



Чести: повръщане, запек, сухота в устата, диария, коремна болка, диспепсия, флатуленция
Нечести: дисфагия, мелена

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: повишение на чернодробните трансаминази

Нарушение на кожата и подкожната тъкан

Чести: хиперхидроза, сърбеж

Нечести: кожни реакции (напр. обрив, уртикария)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: албинурия, нарушения на микцията (дизурия и ретенция на урината)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: тръпки, зачервяване, гръдна болка

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: хипогликемия

С неизвестна честота: Метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина

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

Трамадол

- Постурална хипотония, брадикардия, колапс;
- При постмаркетинговото проследяване на трамадол са наблюдавани редки случаи на промяна ефекта на варфарин, включително повишение на протромбиновото време;
- Редки: алергични реакции с дихателни симптоми (например диспнея, бронхоспазъм, хрипове, ангионевротичен оток) и анафилаксия;
- Промени на апетита, двигателна слабост и потискане на дишането;
- Възможна е появата на психични нарушения след приема на трамадол, които варират по отношение на своята тежест и характер (в зависимост от индивидуалността на пациента и продължителността на лечението). Това включва промени в настроението (обикновено въодушевление, рядко дисфория), промени в активността (обикновено понижаване, рядко повишение) и промени в когнитивните функции и сетивния капацитет (например нарушения, свързани с възприятията);
- Съобщавани са случаи на влошаване на бронхиална астма, но не е установена причинно-следствена връзка;
- Симптоми на отнемане, които настъпват обикновено при спиране на лечението с опиоиди, като: ажитираност, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми. Други симптоми, които са докладвани много рядко, при рязко спиране на лечението с трамадол са: пристъпи на паника, силна обърканост, халюцинации, парестезия, тинитус и необичайни симптоми, свързани с ЦНС;

Лекарствена зависимост

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



Парацетамол:

- Нежеланите ефекти на парацетамол са редки, но може да се появи свръхчувствителност, включително кожен обрив. Съобщавани са случаи на промени в броя на кръвните клетки, включително тромбоцитопения и агранулоцитоза, но не винаги с установена причинно-следствена връзка с парацетамол;
- Съществуват няколко съобщения, които предполагат, че парацетамол може да доведе до хипопротромбинемия при прием с варфарин-подобни съединения. В други проучвания протромбиновото време не е било променено;
- Много редки случаи на сериозни кожни реакции са докладвани.

Описание на избрани нежелани реакции

Метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Симптоми на предозиране с трамадолов хидрохлорид

Като цяло предозирането с трамадол е възможно да предизвика симптоми, подобни на тези при другите централно действащи аналгетици (опиоиди). Тези симптоми включват миоза, повръщане, циркулаторен колапс, нарушения на съзнанието до кома, гърчове и потискане на дишането до респираторна депресия. Съобщава се и за серотонинов синдром.

Симптоми на предозиране с парацетамол

Предозирането е от особено значение при деца. Симптомите на предозиране на парацетамол през първите 24 часа са бледност, гадене, повръщане, анорексия и болки в корема. Черноредно увреждане може да бъде установено 12 до 18 часа след приема. Възможна е появата на нарушения на глюкозния метаболизъм и метаболитна ацидоза. При тежко отравяне, черноредната недостатъчност може да прогресира до енцефалопатия, кома и смърт. Може да е налице остра бъбречна недостатъчност с остра тубулна некроза, дори при липсата на тежко черноредно увреждане. Съобщавани са случаи на сърдечна аритмия и панкреатит.

Черноредно увреждане е възможно при възрастни, приели 7,5 – 10 g или повече парацетамол. Смята се, че прекомерното количество на токсичен метаболит (обикновено адекватно



детоксициран от глутатиона при прием на нормални дози парацетамол), се свързва необратимо с чернодробната тъкан.

Спешно лечение:

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

Необходимо е незабавно лечение на предозирането с парацетамол. Независимо от липсата на значими ранни симптоми, пациентите трябва да бъдат незабавно настанени в болница за провеждането на спешно медицинско лечение, като всеки възрастен или юноша, приел 7,5 g или повече парацетамол в предходните 4 часа или всяко дете приело ≥ 150 mg/kg парацетамол в предходните 4 часа трябва да бъдат подложени на стомашна промивка. Необходимо е измерване на кръвните концентрации на парацетамол не по-късно от 4 часа след предозирането, за оценка на риска от развитието на чернодробно увреждане (посредством номограма при предозиране на парацетамол). Може да е необходимо пероралното приложение на метионин или интравенозно приложение на N-ацетилцистеин (NAC), които може да имат положителен ефект до 48 часа след предозирането. Приложението на интравенозен NAC е най-ефективно в рамките на 8 часа от предозирането. Въпреки това, NAC трябва да бъде приложен, дори да са изминали повече от 8 часа след предозирането и да продължи по време на целия курс на лечението. Лечението с NAC трябва да започне незабавно в случай на съмнение за масивно предозиране. Необходимо е предприемането на общи поддържащи мерки.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Трамадол е опиоиден аналгетик, действащ върху централната нервна система. Той е не селективен чист агонист на μ , δ и κ опиатните рецептори с по-голям афинитет към μ рецепторите.



механизми, допринасящи за неговия аналгетичен ефект са инхибиране на обратното захващане на норадреналина в невроните и засилване на освобождаването на серотонин. Трамадол има и антитусивен ефект. За разлика от морфин, аналгетичните дози на трамадол в широк диапазон нямат потискащ ефект върху дишането. Освен това стомашно-чревния мотилитет не се променя. Сърдечно-съдовите ефекти като цяло са слаби. Мощността на трамадол е определена като една десета до една-шеста от тази на морфин.

Механизъм на действие

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

Абсорбция

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

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

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

Разпределение

Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d,\beta}=203\pm40l$). Свързването с плазмените протеини е около 20%.

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



Биотрансформация

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

Трамадол се метаболизира посредством О-деметиране (катализирано от ензима CYP2D6) до метаболита М1 и чрез N-деметиране (катализирано от CYP3A) до метаболита М2. Инхибирането на единия или двата вида изоензими CYP3A4 и CYP2D6, участващи в биотрансформацията на трамадол, може да повлияе на плазмената концентрация на трамадол или неговия активен метаболит. По-нататък М1 се метаболизира чрез N-деметиране и конюгирани с глюкуроновата киселина.

Плазменият елиминационен полуживот на М1 е 7 часа. Метаболитът М1 има аналгетични свойства и е по-мощен от изходното съединение. Плазмените концентрации на М1 са седем пъти по-ниски от тези на трамадол, като приносът към клиничният ефект обикновено не се променя при многократно приложение.

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

Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Липсват конвенционални проучвания с парацетамол, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивната токсичност и токсичност на развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Прежелатинизирано нишесте

Царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Микрокристална целулоза (Avicell PH 102)

Магнезиев стеарат

Обвивка

Опадрай жълт 03K82345 (хипромелоза 6 cPs (E464), титанов диоксид (E171), триацетин, жълт железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки PVC-PVdC/Алуминий или PVC/Алуминий, съдържащи 10, 20 и 30 филмовани таблетки, поставени в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20180063

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

Дата на първо разрешаване: 13.03.2018
Дата на последно подновяване: 17.03.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2025

