

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma 37,5 mg/325 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de tramadol 37,5 mg și paracetamol 325 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate alungite, biconvexe, de culoare galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 15,5 mm x 6,4 mm, marcate pe o față cu „C8” și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerii de intensitate moderată până la severă.

Utilizarea Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma trebuie limitată la pacienții la care se consideră necesară administrarea combinației de tramadol și paracetamol pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizarea Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma trebuie limitată la pacienții la care se consideră necesară administrarea combinației de tramadol și paracetamol pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă.

Doza trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și de sensibilitatea individuală a fiecărui pacient.

În general, pentru analgezie se recomandă administrarea celei mai mici doze eficiente.

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Se recomandă o doză inițială de două comprimate de Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma. La nevoie, se pot administra doze suplimentare, fără a depăși 8 comprimate pe zi (echivalent a 300 mg

clorhidrat de tramadol și 2600 mg paracetamol). Intervalul dintre administrări nu trebuie să fie mai mic de 6 ore.

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma nu trebuie administrat în niciun caz pentru o perioadă mai îndelungată decât este strict necesar (vezi și punctul 4.4). Dacă natura și severitatea bolii necesită administrare repetată sau un tratament pe termen lung cu Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma, trebuie efectuată o monitorizare atentă și regulată (dacă este posibil, cu pauze în tratament), pentru evaluarea necesității continuării tratamentului.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța utilizării Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, tratamentul nu este recomandat la această categorie de pacienți.

Vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de până la 75 ani, care nu au manifestări clinice de insuficiență hepatică sau renală. La persoanele cu vârsta peste 75 ani, eliminarea poate fi prelungită. De aceea, dacă este necesar, intervalul dintre administrări trebuie prelungit, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului.

Insuficiență renală/ pacienți care efectuează sedințe de dializă

La pacienții cu insuficiență renală, eliminarea tramadolului este întârziată. La acești pacienți, prelungirea intervalelor dintre administrări trebuie analizată cu atenție, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului. În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min) nu este recomandată administrarea Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, eliminarea tramadolului este întârziată. La acești pacienți, prelungirea intervalelor dintre administrări trebuie analizată cu atenție, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului (vezi pct. 4.4). Din cauza prezenței paracetamolului, Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele nu trebuie rupte sau mestecate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Intoxicație acută cu alcool etilic, medicamente hipnotice, medicamente analgezice cu acțiune centrală, opioide sau psihotrope
- Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma nu trebuie administrat la pacienții tratați cu inhibitori de monoaminooxidază sau în decurs de două săptămâni de la întreruperea administrării acestora (vezi pct. 4.5)
- Insuficiență hepatică severă
- Epilepsie neținută sub control prin tratament (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări:

Se administrează la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. Nu trebuie depășită doza maximă zilnică de 8 comprimate de Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma. Pentru a evita supradozajul accidental, pacienții trebuie sfătuiți să nu depășească doza recomandată și să nu utilizeze concomitent

orice alte medicamente care conțin paracetamol (inclusiv cele fără prescripție medicală) sau clorhidrat de tramadol, fără recomandarea medicului.

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min), nu este recomandată administrarea Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.3). Riscurile de supradozaj cu paracetamol sunt mai mari la pacienții cu afecțiuni hepatice de etiologie alcoolică, non-cirotice. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, trebuie luată în considerare, cu atenție, prelungirea intervalului dintre administrări.

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma nu este recomandat la pacienții cu insuficiență respiratorie severă.

Tramadolul nu trebuie utilizat ca medicație de substituție la pacienții dependenți de opioide. Cu toate că este un agonist opioid, tramadolul nu poate suprima simptomele sindromului de sevraj la morfină.

Au fost raportate convulsii la pacienții tratați cu tramadol, la pacienții predispuși la apariția convulsiilor sau cărora li se administrează alte medicamente care scad pragul convulsivant, în special inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressive triciclice, antipsihotice, analgezice cu acțiune centrală sau anestezice locale. Pacienții cu epilepsie controlată prin tratament sau pacienții predispuși la apariția convulsiilor trebuie tratați cu acest medicament numai dacă este absolut necesar. Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat tramadol în dozele recomandate. Riscul poate crește dacă dozele de tramadol depășesc limita superioară a dozelor recomandate.

Utilizarea concomitentă de opioide cu acțiune tip agonist-antagonist (nalbufină, buprenorfină, pentazocină) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la pacienții care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv evaluarea nivelului 5-oxoprolinei urinare.

Sindrom serotoninergic

Sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat tramadol în asociere cu alți agenți serotoninergici sau tramadol în monoterapie (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Dacă tratamentul concomitent cu alți agenți serotoninergici se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale statusului psihic, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor. Oprirea administrării medicamentelor serotoninergice duce, de obicei, la o îmbunătățire rapidă.

Tulburări respiratorii în timpul somnului

Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASCn) și hipoxemie nocturnă. Utilizarea de opioide crește riscul de ASCn într-o manieră care depinde de doză. La pacienții care prezintă ASCn se va lua în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Insuficiență suprarenală

Analgezicele opioide pot provoca ocazional insuficiență suprarenală reversibilă, care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele de insuficiență suprarenală acută sau cronică pot include, de exemplu, durere abdominală severă, greață și vărsături, hipotensiune arterială, fatigabilitate extremă, scădere a apetitului alimentar și scădere în greutate.

Precauții pentru utilizare:

Administrarea concomitentă de Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma și medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare, poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie limitată la pacienții pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului concomitent trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape în ceea ce privește semnele și simptomele de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent informarea pacienților și a persoanelor care au grijă de aceștia cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Se poate dezvolta toleranță și dependență fizică și/sau psihică, chiar și la doze terapeutice, în special după utilizarea pe termen lung. Trebuie reevaluată periodic necesitatea tratamentului analgezic din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2). La pacienții cu dependență de opiacee și la pacienții cu istoric de abuz sau dependență de medicamente, tratamentul trebuie instituit pentru o perioadă scurtă de timp și sub supraveghere medicală atentă.

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu traumatism cranian, la pacienții predispuși la tulburări convulsive, cu tulburări ale tractului biliar, în stare de șoc, cu status al conștienței modificat, de etiologie necunoscută, la pacienții cu probleme care afectează centrul respirator sau funcția respiratorie sau cu presiune intracraniană crescută.

La unii pacienți, supradozajul cu paracetamol poate cauza toxicitate hepatică.

Pot apărea simptome de sevraj, similare celor care apar la întreruperea opiaceelor, chiar și la doze terapeutice și în cazul tratamentului de scurtă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele de sevraj pot fi evitate prin reducerea treptată a dozelor, mai ales în cazul unui tratament de lungă durată. Rar au fost raportate cazuri de dependență și abuz (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu, la utilizarea tramadolului în timpul anesteziei generale cu enfluran și protoxid de azot, a fost raportată creșterea cazurilor de apariție a evenimentelor intra-operatorii. Până la obținerea de informații suplimentare, trebuie evitată utilizarea tramadolului în timpul anesteziei ușoare.

Metabolizarea prin intermediul CYP2D6

Tramadolul este metabolizat de către enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă deficit sau lipsa totală a acestei enzime, este posibil să nu se obțină efectul analgezic dorit. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate prezenta acest deficit. În schimb, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate toxicității opioidelor, chiar și la dozele prescrise frecvent.

Simptomele generale ale toxicității opioidelor includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație, inapetență. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și care, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

<i>Populație</i>	<i>Prevalență %</i>
Africană/etiopiană	29%
Afro-americană	între 3,4% și 6,5%
Asiatică	între 1,2% și 2%
Caucaziană	între 3,6% și 6,5%

Greacă	6%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	între 1% și 2%

Utilizarea post-operatorie la copii

În literatura de specialitate publicată au existat raportări despre faptul că administrarea post-operatorie a tramadolului la copii, după efectuarea unei tonsilectomii și/sau a unei adenoidectomii pentru apnee obstructivă în somn, a determinat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol. Atunci când tramadolul se administrează la copii pentru ameliorarea durerii post-operatorii, este necesară prudență maximă, însoțită de monitorizarea atentă a simptomelor determinate de toxicitatea indusă de opioide, incluzând deprimare respiratorie.

Copii cu funcție respiratorie compromisă

Utilizarea tramadolului nu este recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul tulburărilor neuromusculare, afecțiunilor cardiace sau respiratorii severe, infecțiilor pulmonare sau ale tractului respirator superior, a traumatismelor multiple sau a intervențiilor chirurgicale extinse. Acești factori pot înrăutăți simptomele toxicității opioidelor.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată utilizarea concomitentă cu:

Inhibitori neselectivi ai MAO

Risc de sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.

Inhibitori selectivi ai MAO-A

Prin extrapolare de la inhibitorii neselectivi ai MAO.

Risc de sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.

Inhibitori selectivi ai MAO-B

Simptome de excitație centrală, similare sindromului serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.

În cazul unui tratament recent cu inhibitori de MAO, trebuie să existe o pauză de două săptămâni înainte de începerea tratamentului cu tramadol.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu:

Alcool etilic

Alcoolul etilic crește efectului sedativ al analgezicelor opioide.

Efectul asupra vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

Se recomandă evitarea ingestiei de băuturi alcoolice și a administrării de medicamente care conțin alcool etilic.

Carbamazepină și alți inductori enzimatici

Risc de reducere a eficacității și a duratei de acțiune, din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale tramadolului.

Opioide tip agonist-antagonist (buprenorfină, nalbufină, pentazocină)

Scăderea efectului analgezic prin blocarea competitivă a receptorilor, cu risc de apariție a sindromului de abstenență.

Cazuri de utilizare concomitentă care trebuie avute în vedere:

Tramadolul poate induce convulsii și crește potențialul **inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorilor recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN), antidepressivelor triciclice, antipsihoticelor și a medicamentelor care scad pragul convulsivant** (cum sunt bupropiona, mirtazapina, tetrahidrocannabinolul) de a determina convulsii.

Utilizarea concomitentă a tramadolului și a medicamentelor serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN), inhibitorii MAO (vezi pct. 4.3), antidepressivele triciclice și mirtazapina, poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8)..

Alți derivați opioizi (inclusiv medicamente utilizate ca antitusive și ca tratament de substituție)
Risc crescut de deprimare respiratorie, care poate fi letală, în caz de supradozaj.

Alte deprimante ale sistemului nervos central, cum sunt alți derivați opioizi (inclusiv medicamente antitusive și utilizate ca tratament de substituție), alte anxiolitice, hipnotice, antidepressive sedative, antihistaminice sedative, neuroleptice, medicamente antihipertensive cu acțiune centrală, talidomidă și baclofen.

Aceste substanțe active pot determina accentuarea deprimării de la nivel central. Efectul asupra vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele derivate

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele derivate, crește riscul de sedare, de deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectelor deprimante aditive la nivel SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Compuși similari warfarinei

Așa cum este adecvat din punct de vedere medical, trebuie efectuată evaluarea periodică a timpului de protrombină atunci când Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma este administrat concomitent cu compuși similari warfarinei, din cauza raportărilor de creștere a valorii INR.

Ondansetron

Într-un număr limitat de studii, administrarea pre- sau post-operatorie a antiemeticului ondansetron, antagonist 5-HT₃, a crescut necesarul de tramadol la pacienții cu durere post-operatorie.

Metoclopramidă, domperidonă și colestiramină

Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi crescută de către metoclopramidă sau domperidonă și redusă de către colestiramină.

Flucloxacilină

Este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece acest medicament este o combinație fixă de substanțe active care include tramadolul, nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Date referitoare la paracetamol:

O cantitate mare de date despre femeile gravide nu indică nici toxicitate malformativă, nici fetoneonatală. Studiile epidemiologice privind dezvoltarea neurologică la copiii expuși la paracetamol *in utero* indică rezultate neconcludente.

Date referitoare la tramadol:

Tramadolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu există date disponibile suficiente pentru a evalua siguranța administrării tramadolului la femeile gravide. Tramadolul administrat înaintea sau în timpul nașterii nu afectează contractilitatea uterină. La nou-născuți poate induce modificări ale frecvenței respiratorii care, de obicei, nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Tratamentul pe termen lung în timpul sarcinii poate duce la simptome de sevraj la nou-născut, după naștere, ca o consecință a obișnuinței.

Alăptarea

Deoarece acest medicament este o combinație fixă de substanțe active care include tramadolul, nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Date referitoare la paracetamol:

Paracetamolul este excretat în laptele matern, dar nu într-o cantitate semnificativă din punct de vedere clinic. Datele publicate disponibile nu contraindică alăptarea la femeile care utilizează medicamente cu o singură substanță activă, care conțin doar paracetamol.

Date referitoare la tramadol:

Aproximativ 0,1% din doza de tramadol administrată mamei este excretată în laptele matern. În perioada post-partum imediată, doza zilnică administrată oral mamei de până la 400 mg corespunde la o cantitate medie ingerată de către sugarii alăptați la sân de 3% din doza de tramadol administrată mamei, ajustată în funcție de greutatea acesteia. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, invers, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, întreruperea alăptării nu este necesară după o singură doză de tramadol.

Fertilitatea

Studiile de supraveghere efectuate după punerea pe piață nu sugerează un efect al tramadolului asupra fertilității.

Studiile la animale nu au arătat un efect al tramadolului asupra fertilității. Nu a fost realizat niciun studiu asupra fertilității cu combinația de tramadol și paracetamol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tramadolul poate determina somnolență sau amețeli, care pot fi accentuate de ingestia de alcool etilic sau de administrarea altor deprimante ale SNC. Dacă este afectat, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul studiilor clinice efectuate cu combinația de paracetamol/clorhidrat de tramadol au fost greață, amețeli și somnolență, observate la mai mult de 10% dintre pacienți.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hipoglicemie

Tulburări psihice

Frecvente: confuzie, modificări ale dispoziției, anxietate, nervozitate, euforie, tulburări ale somnului

Mai puțin frecvente: depresie, halucinații, coșmaruri

Rare: delir, dependență de medicament

Tulburări ale sistemului nervos

<i>Foarte frecvente:</i>	amețeală, somnolență
<i>Frecvente:</i>	cefalee, tremor
<i>Mai puțin frecvente:</i>	contractii musculare involuntare, parestezie, amnezie
<i>Rare:</i>	ataxie, convulsii, sincopă, tulburări de vorbire
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	sindrom serotoninergic

Tulburări oculare

<i>Rare:</i>	vedere încetoșată, mioză, midriază
--------------	------------------------------------

Tulburări acustice și vestibulare

<i>Mai puțin frecvente:</i>	tinitus
-----------------------------	---------

Tulburări cardiace

<i>Mai puțin frecvente:</i>	palpitații, tahicardie, aritmie
-----------------------------	---------------------------------

Tulburări vasculare

<i>Mai puțin frecvente:</i>	hipertensiune arterială, bufeuri
-----------------------------	----------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

<i>Mai puțin frecvente:</i>	dispnee
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	sughit

Tulburări gastro-intestinale

<i>Foarte frecvente:</i>	greață
<i>Frecvente:</i>	vărsături, constipație, xerostomie, diaree, dureri abdominale, dispepsie, flatulență
<i>Mai puțin frecvente:</i>	disfagie, melenă

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

<i>Frecvente:</i>	hiperhidroză, prurit
<i>Mai puțin frecvente:</i>	reacții cutanate (de exemplu, erupții cutanate, urticarie)

Tulburări renale și ale căilor urinare

<i>Mai puțin frecvente:</i>	albuminurie, tulburări de micțiune (disurie și retenție urinară)
-----------------------------	--

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

<i>Mai puțin frecvente:</i>	frisoane, dureri toracice
-----------------------------	---------------------------

Investigații diagnostice

<i>Foarte rare:</i>	creștere a valorilor serice ale transaminazelor
---------------------	---

Supravegherea după punerea pe piață a medicamentului

<i>Foarte rare:</i>	abuz de medicamente.
---------------------	----------------------

Cu toate că nu au fost observate în timpul studiilor clinice, apariția următoarelor reacții adverse cunoscute ca având legătură cu administrarea tramadolului sau paracetamolului nu poate fi exclusă:

Tramadol

- Hipotensiune arterială posturală, bradicardie, colaps.
- În timpul supravegherii după punerea pe piață a tramadolului s-au observat, rar, modificări ale efectului warfarinei, inclusiv prelungirea timpului de protrombină.
- Cazuri rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): reacții alergice cu simptome respiratorii (de exemplu, dispnee, bronhospasm, wheezing, angioedem) și reacții anafilactice.
- Cazuri rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): modificări ale apetitului alimentar, slăbiciune motorie și deprimare respiratorie.

- După administrarea de tramadol pot apărea reacții adverse psihice, care variază individual ca intensitate și natură (în funcție de personalitate și durata tratamentului). Acestea includ modificări ale dispoziției (de obicei, stări euforice, ocazional disforie), modificări ale nivelului de activitate (de obicei, supresie, ocazional creștere) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu, tulburări de percepție ale comportamentului decizional).
- A fost raportată agravarea astmului bronșic, însă nu a fost stabilită o relație cauzală.
- Pot apărea simptome ale sindromului de abinență, similare celor în cazul întreruperii administrării opiaceelor, cum sunt: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale. Alte simptome care au fost observate foarte rar în cazul în care administrarea de clorhidrat de tramadol este întreruptă brusc includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezie, tinitus și simptome neobișnuite la nivelul SNC.

Paracetamol

- Reacțiile adverse la paracetamol sunt rare, dar poate apărea hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii. Au fost raportate discrazii sanguine, incluzând trombocitopenie și agranulocitoză, dar acestea nu au fost neapărat legate cauzal de paracetamol.
- Au existat mai multe raportări care sugerează că paracetamolul poate produce hipoprotrombinemie, în cazul în care este administrat concomitent cu substanțe active similare warfarinei. În alte studii, timpul de protrombină nu s-a modificat.
- Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma este o combinație fixă de substanțe active. În caz de supradozaj, simptomele pot include semnele și simptomele toxicității tramadolului sau paracetamolului, sau ale ambelor substanțe active.

Simptomele supradozajului cu tramadol:

În principiu, în cazul intoxicației cu tramadol, sunt preconizate simptome similare celor care apar în cazul altor analgezice cu acțiune centrală (opioide). Acestea includ, în special, mioză, vărsături, colaps cardiovascular, tulburări de conștiență până la comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator. A fost raportat și sindromul serotoninergic.

Simptomele supradozajului cu paracetamol:

Supradozajul prezintă o importanță deosebită în cazul copiilor mici. În primele 24 de ore, simptomele supradozajului cu paracetamol sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Leziunile hepatice pot deveni vizibile în decurs de 12 până la 48 ore după ingestie. Pot apărea tulburări ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În caz de intoxicație severă, insuficiența hepatică poate evolua la encefalopatie, comă și deces. Chiar în absența leziunilor hepatice severe, se poate dezvolta insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută. Au fost raportate aritmii cardiace și pancreatită.

Afectarea hepatică este posibilă la adulții care au luat 7,5-10 g de paracetamol sau mai mult. Se consideră că excesul de metaboliți toxici (în mod normal, la utilizarea dozelor uzuale de paracetamol sunt detoxificați corespunzător de către glutatation) se leagă ireversibil de țesutul hepatic.

Tratament de urgență:

- Transfer imediat la o unitate specializată.

- Menținerea funcțiilor respiratorii și circulatorii.
- Înaintea inițierii tratamentului, trebuie recoltată o probă de sânge, cât se poate de repede după supradozaj, pentru a măsura concentrațiile plasmatiche de paracetamol și tramadol și în vederea efectuării testelor hepatice.
- Testele hepatice trebuie efectuate la început (după supradozaj) și repetate la interval de 24 de ore. De obicei, se observă o creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (ASAT, ALAT), care se normalizează după una sau două săptămâni.
- Golirea conținutului stomacal prin provocarea emezei (dacă pacientul este conștient), prin iritație sau prin lavaj gastric.
- Trebuie inițiate măsuri suportive, cum sunt menținerea permeabilității căilor respiratorii și menținerea funcției cardiovasculare; pentru tratamentul deprimării respiratorii trebuie utilizată naloxona; convulsiile pot fi controlate cu diazepam.
- Tramadolul este eliminat în cantități minime din ser prin hemodializă sau hemofiltrare. Prin urmare, tratamentul intoxicației acute cu Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este indicat pentru dezintoxicare.

Tratamentul imediat este esențial pentru abordarea terapeutică a supradozajului cu paracetamol. În ciuda lipsei simptomelor incipiente semnificative, pacienții trebuie trimiși urgent la spital, pentru asistență medicală imediată; la orice adult sau adolescent care a ingerat aproximativ 7,5 g paracetamol sau mai mult în ultimele 4 ore sau la orice copil care a ingerat ≥ 150 mg/kg paracetamol în ultimele 4 ore trebuie efectuat lavaj gastric. Concentrațiile plasmatiche de paracetamol trebuie măsurate după 4 ore de la supradozaj, pentru a putea evalua riscul apariției leziunilor hepatice (prin nomograma supradozajului cu paracetamol). Poate fi necesară administrarea orală de metionină sau administrarea intravenoasă de N-acetilcisteină (NAC), care ar putea avea un efect benefic dacă sunt administrate la cel mult 48 de ore de la supradozaj. Administrarea intravenoasă de N-acetilcisteină (NAC) prezintă cel mai mare beneficiu dacă este inițiată în decurs de 8 ore de la supradozaj. Cu toate acestea, NAC trebuie administrată și dacă timpul de prezentare este mai mare de 8 ore de la momentul supradozajului, iar administrarea trebuie continuată pe tot parcursul tratamentului. Tratamentul cu NAC trebuie inițiat imediat ce se suspectează un supradozaj major. Trebuie puse la dispoziție măsuri suportive generale.

Indiferent de cantitatea de paracetamol declarată că a fost ingerată, antidotul pentru paracetamol, NAC, trebuie administrat pe cale orală sau intravenoasă cât de repede posibil, dacă se poate, în primele 8 ore de la supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, opioide în combinație cu analgezice non-opioide, codul ATC: N02AJ13

Mecanism de acțiune

Tramadolul este un analgezic opioid care acționează la nivelul sistemului nervos central. Tramadolul este un agonist pur, neselectiv al receptorilor opioizi μ , δ , și κ , cu o afinitate mai mare pentru receptorii μ . Alte mecanisme care contribuie la efectul analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale a noradrenalinei și creșterea eliberării serotoninei. Tramadolul are efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, un interval larg de doze analgezice de tramadol nu are efect deprimant respirator. Similar, motilitatea gastro-intestinală nu este modificată. Efectele cardiovasculare sunt, în general, minore. Potența tramadolului este considerată a fi de 1/10 până la 1/6 din cea a morfinei.

Mecanismul exact al proprietăților analgezice ale paracetamolului este necunoscut și poate include efecte centrale și periferice.

Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma este încadrat ca analgezic de nivelul II pe scala durerii OMS și trebuie prescris în consecință de către medic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tramadolul este administrat sub formă de amestec racemic, iar formele [-] și [+] ale tramadolului și metabolitul său, M1, sunt detectate în sânge. Cu toate că tramadolul este absorbit rapid după administrare, absorbția sa este mai lentă (și timpul de înjumătățire mai lung), comparativ cu paracetamolul.

După administrarea unei doze unice de tramadol/paracetamol pe cale orală sub formă de comprimat (37,5 mg/325 mg), concentrațiile plasmatice maxime de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] și de 4,2 μg/ml (paracetamol) sunt atinse după 1,8 ore [(+)-tramadol/(-)-tramadol], respectiv 0,9 ore (paracetamol). Timpii medii de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2}$ sunt de 5,1/4,7 ore [(+)-tramadol/(-)-tramadol] și de 2,5 ore (paracetamol).

În timpul studiilor de farmacocinetică efectuate la voluntari sănătoși, după administrarea pe cale orală a unei doze unice și a unor doze repetate de tramadol/paracetamol nu au fost observate modificări semnificative din punct de vedere clinic ale parametrilor farmacocinetici ai fiecărei substanțe active, în comparație cu parametrii substanțelor active utilizate în monoterapie.

Absorbție

Amestecul racemic de tramadolul este absorbit rapid și aproape complet după administrare orală. Biodisponibilitatea absolută medie a unei doze unice de 100 mg este de aproximativ 75%. După administrări repetate, biodisponibilitatea crește și ajunge la aproximativ 90%.

După administrarea orală de tramadol/paracetamol, absorbția paracetamolului este rapidă și aproape completă și are loc mai ales la nivelul intestinului subțire. Concentrațiile plasmatice maxime de paracetamol sunt atinse într-o oră și nu sunt modificate de administrarea concomitentă de tramadol. Administrarea orală de tramadol/paracetamol împreună cu alimente nu are un efect semnificativ asupra concentrației plasmatice maxime sau asupra gradului de absorbție ale tramadolului sau ale paracetamolului, astfel încât Tramadol/Paracetamol Gemax Pharma poate fi administrat independent de orarul meselor.

Distribuție

Tramadolul are o afinitate tisulară mare ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 20%.

Paracetamolul este larg distribuit în majoritatea țesuturilor organismului, cu excepția celui adipos. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,9 l/kg. Un procent relativ mic de paracetamol (~20%) se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Tramadolul este metabolizat în proporție mare după administrare orală. Aproximativ 30% din doză este excretată în urină în formă nemodificată, în timp ce 60% din doză este excretată sub formă de metaboliți.

Tramadolul este metabolizat prin O-demetilare (catalizată de enzima CYP2D6) la metabolitul M1 și prin N-demetilare (catalizată de CYP3A) la metabolitul M2. M1 este metabolizat ulterior prin N-demetilare și conjugare cu acidul glucuronic. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al M1 este de 7 ore. Metabolitul M1 are proprietăți analgezice și este mai potent decât medicamentul nemetabolizat. Concentrațiile plasmatice de M1 sunt de câteva ori mai mici decât cele ale tramadolului și aportul acestuia la efectul clinic este puțin probabil să se modifice în cazul administrării de doze repetate.

Paracetamolul este, în principiu, metabolizat la nivel hepatic pe două căi principale: glucuroconjugare și sulfatare. Cea de-a doua cale de metabolizare poate fi rapid saturată la doze peste cele terapeutice. O mică parte (mai puțin de 4%) este metabolizată de către sistemul enzimatic al citocromului P450 până la un intermediar activ (N-acetil benzochinonimină) care, în condiții de utilizare normală, este rapid detoxifiat prin reducere cu glutatation și excretat în urină după conjugare cu cisteină și acid mercapturic. Cu toate acestea, în cazul unui supradozaj major, cantitatea acestui metabolit crește.

Eliminare

Tramadolul și metaboliții săi sunt eliminați, în principal, pe cale renală. Timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului este de aproximativ 2 până la 3 ore la adulți. Este mai scurt la copii și puțin mai lung la nou-născuți și la pacienții cu ciroză. Paracetamolul este eliminat, în principal, sub formă de derivați glucurono- și sulfoconjugați, a căror formare este dependentă de doză. Mai puțin de 9% din cantitatea de paracetamol este excretată sub formă nemodificată în urină. În insuficiența renală, timpul de înjumătățire plasmatică al ambelor substanțe active este prelungit.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile studii convenționale realizate cu paracetamol, utilizând standardele acceptate în prezent, privind evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu au fost efectuate studii preclinice cu această combinație fixă (tramadol și paracetamol) pentru evaluarea efectelor carcinogene sau mutagene sau a efectelor asupra fertilității.

La puii șobolanilor tratați pe cale orală cu combinația tramadol/paracetamol nu s-a observat niciun efect teratogen care să poată fi atribuit medicamentului.

Combinația de tramadol/paracetamol s-a dovedit a fi embriotoxică și fetotoxică la șobolan, la doze toxice pentru mamă (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), și anume, de 8,3 ori doza terapeutică maximă la om. La această doză, nu s-au observat efecte teratogene. Toxicitatea asupra embrionului și fetusului se evidențiază prin scăderea greutateii fetale și prin creșterea numărului de coaste. Dozele mai mici, care produc efecte toxice mai puțin severe asupra mamei (10/87 și 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nu au determinat efecte toxice la embrion sau la fetus.

Rezultatele testelor standard de mutagenitate nu au evidențiat vreun potențial risc genotoxic al tramadolului la om.

Rezultatele testelor de carcinogenitate nu sugerează vreun risc potențial al tramadolului la om.

Studiile la animale efectuate cu tramadol au evidențiat, la doze foarte mari, efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalitate neonatală, asociate cu toxicitatea maternă. Fertilitatea reproductivă și dezvoltarea puilor nu au fost afectate. Tramadolul traversează bariera fetoplacentară. Fertilitatea masculilor și femelelor nu a fost afectată.

Investigațiile extinse nu au evidențiat prezența unui risc genotoxic relevant al paracetamolului la doze terapeutice (adică non-toxice).

Studiile pe termen lung efectuate la șobolan și șoarece nu au furnizat date relevante referitoare la efecte carcinogene la utilizarea dozelor de paracetamol non - hepatotoxice.

Până în prezent, studiile efectuate la animale și experiența la om îndelungată nu au furnizat date referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză pulbere
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Amidon de porumb
Stearat de magneziu

Film:

Opadry galben 15B32209

Hidroxiopropilmetilceluloză 2910 3cp

Hidroxiopropilmetilceluloză 2910 6cp

Dioxid de titan (E171)

Polietilenglicol 400

Oxid galben de fer (E172)

Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie din carton cu blistere opace din PVC-Al.

Mărimi de ambalaj: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praga 1

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13827/2021/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024