

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Delparan MAX, 75 mg + 650 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*) i 650 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Każda tabletki zawiera 0,42 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, podłużne tabletki z linią podziału. Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki produktu leczniczego Delparan MAX są wskazane w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wolno przekraczać maksymalnej dawki produktu Delparan MAX wynoszącej 4 tabletki na dobę (patrz niżej).

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

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu oraz wrażliwości pacjenta na odczuwany ból. Z zasady należy dobierać najmniejszą skuteczną dawkę zapewniającą działanie przeciwbólowe.

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat)

Zalecaną dawką początkową jest jedna tabletki produktu leczniczego Delparan MAX. W razie konieczności można zastosować dodatkowe dawki, nie przekraczając 4 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż 6 godzin.

Produktu leczniczego Delparan MAX w żadnym przypadku nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także punkt 4.4). Jeśli ze względu na rodzaj i ciężkość choroby niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Delparan MAX, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu oceny

konieczności dalszego leczenia.

Dzieci

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Delparan MAX u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych objawów niewydolności wątroby lub nerek modyfikacja dawki nie jest zazwyczaj konieczna. U osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) eliminacja leku może być przedłużona, dlatego w razie konieczności należy wydłużyć odstęp między kolejnymi dawkami, zależnie od potrzeb pacjenta.

Niewydolność nerek/dializa

Eliminacja tramadolu u pacjentów z niewydolnością nerek jest opóźniona. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami, zgodnie z potrzebami pacjenta.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej od 10 do 50 ml/min), dawkę paracetamolu należy zmniejszyć (maksymalna dawka dobową 2000 mg).

Zaburzenia czynności wątroby

Eliminacja tramadolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest opóźniona. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami, zgodnie z potrzebami pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość paracetamolu produktu leczniczego Delparan MAX nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta dawkę paracetamolu należy zmniejszyć lub wydłużyć odstępy między dawkami.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać popijając odpowiednią ilością płynu. Nie wolno ich żuć ani rozgryzać.

Linia podziału służy ułatwieniu przełamywania tabletki w celu łatwiejszego połknięcia. Służy ona również ułatwieniu podziału tabletki na połowy, jeśli jest to konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Produktu leczniczego Delparan MAX nie wolno podawać pacjentom, którzy przyjmują inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) lub przed upływem dwóch tygodni od ich odstawienia (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Niepoddająca się leczeniu padaczka (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- U dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 4 tabletek produktu leczniczego Delparan MAX (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu). W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania należy ostrzec pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie żadnego innego produktu leczniczego zawierającego paracetamol (w tym produktów leczniczych dostępnych bez recepty) lub tramadolu

- chlorowodorku bez zgody lekarza.
- Nie zaleca się stosowania tramadolu z paracetamolem u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
 - Produktu leczniczego Delparan MAX nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Niebezpieczeństwo przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.
 - Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Delparan MAX u osób z ciężką niewydolnością oddechową.
 - Tramadol nie jest odpowiedni do leczenia zastępczego u pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo że jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów odstawienia morfiny.
 - Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem, podatnych na wystąpienie drgawek lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, zwłaszcza selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, ośrodkowo działające leki przeciwbólowe lub miejscowe leki znieczulające. U pacjentów z padaczką lub pacjentów podatnych na występowanie drgawek należy stosować tramadol z paracetamolem wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.
 - Odnotowano występowanie drgawek u pacjentów otrzymujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może zwiększać się, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną górną granicę dawki.
 - Jednoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) nie jest wskazane (patrz punkt 4.5).

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeśli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek. Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem.

Niżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

Populacja	Częstość występowania %
afrykańska/etiopska	29%
afroamerykańska	3,4% do 6,5%
azjatycka	1,2% do 2%
kaukaska	3,6% do 6,5%
grecka	6,0%
węgierska	1,9%
północnoeuropejska	1% do 2%

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego] wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu

oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Należy regularnie oceniać kliniczne wskazania do leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych do opioidów i pacjentów z nadużywaniem lub uzależnieniem od leków w wywiadzie leczenie powinno być krótkotrwałe i pod nadzorem lekarza.

Tramadol z paracetamolem należy stosować ostrożnie u pacjentów po urazach głowy, pacjentów podatnych na wystąpienie drgawek, z zaburzeniami dotyczącymi dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego lub zaburzeniami oddychania oraz ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby.

Możliwe jest wystąpienie objawów z odstawienia, podobnych do objawów obserwowanych podczas odstawiania opioidów, nawet w wypadku stosowania dawek leczniczych i krótkotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów z odstawienia. Odnotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu odnotowano, że tramadol stosowany podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasilił śródoperacyjny powrót świadomości. Do czasu uzyskania dalszych informacji należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadol

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Nieselektywne inhibitory MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

Selektywne inhibitory MAO typu A

Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

Selektywne inhibitory MAO typu B

Objawy pobudzenia ośrodkowego podobne do zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Alkohol

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.

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

Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Karbamazepina i inne induktory enzymów

Ryzyko osłabienia siły i czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w osoczu.

Opioidy o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Oslabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać możliwość wywołania drgawek przez selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne oraz produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (takie jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).

Jednoczesne stosowanie terapeutyczne tramadolu i **produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym**, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może być przyczyną toksyczności serotoninowej.

Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeśli u pacjenta występuje jeden z następujących zespołów objawów:

- spontaniczny klonus,
- indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub obfitym poceniem się;
- drżenie i wzmożenie odruchów;
- wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ oraz indukowany lub oczny klonus.

Odstawienie serotoninergicznych produktów leczniczych zazwyczaj przynosi szybką poprawę.

Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Inne pochodne opioidów (w tym produkty lecznicze przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany i benzodiazepiny.

Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.

Inne produkty lecznicze działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak inne pochodne opioidów (w tym produkty lecznicze przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne produkty lecznicze przeciwłękowe, nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym, neuroleptyki, produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.

Te produkty lecznicze mogą spowodować nasilone hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Jeśli to wskazane medycznie, podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z paracetamolem i leków typu warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy ze względu na doniesienia o zwiększeniu u niektórych pacjentów wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

W ograniczonej liczbie badań przedoperacyjne lub pooperacyjne stosowanie przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃, ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

Paracetamol

Jeśli to wskazane medycznie, podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z paracetamolem i leków typu warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy ze względu na doniesienia o zwiększeniu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Metoklopramid lub domperidon może przyspieszać, a kolestyramina może opóźnić wchłanianie paracetamolu. W celu uzyskania największego działania przeciwbólowego, kolestyraminy nie należy podawać w ciągu 1 godziny od podania paracetamolu.

Izoniazyd wpływa na farmakokinetykę paracetamolu z możliwością zwiększenia toksycznego działania na wątrobę.

Probenecyd hamuje wiązanie paracetamolu z kwasem glukuronowym, co prowadzi do około dwukrotnego zmniejszenia klirensu paracetamolu. U pacjentów otrzymujących probenecyd należy zmniejszyć dawkę paracetamolu.

Stosowanie substancji pobudzających aktywność enzymów, takich jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększyć hepatotoksyczność paracetamolu w wyniku nasilonego i szybszego powstawania toksycznych metabolitów. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z substancjami pobudzających aktywność enzymów.

Paracetamol może wpływać na farmakokinetykę chloramfenikolu. Podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i chloramfenikolu podawanego we wstrzyknięciu zaleca się kontrolowanie stężenia chloramfenikolu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ Delparan MAX jest złożonym produktem leczniczym zawierającym tramadol, nie należy stosować go w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży nie wykazała, aby paracetamol wywoływał wady wrodzone lub działał szkodliwie na płód i (lub) noworodka. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero* są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, ale należy wówczas stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas i z możliwie najmniejszą częstością.

Dane dotyczące tramadolu

Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, nie powinien być on stosowany w okresie ciąży. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśnia macicy. Może powodować zmiany częstości oddechów u noworodka, zwykle nieistotne klinicznie. Długotrwałe leczenie w okresie ciąży może spowodować wystąpienie u noworodka objawów z odstawienia.

Karmienie piersią

Ponieważ Delparan MAX jest złożonym produktem leczniczym zawierającym tramadol, nie należy stosować go w okresie karmienia piersią.

Dane dotyczące paracetamolu

Paracetamol przenika do mleka kobiecego, ale w ilościach nieistotnych klinicznie. Zgodnie z dostępnymi danymi, karmienie piersią nie jest przeciwwskazane u kobiet przyjmujących jednoskładnikowe produkty lecznicze zawierające tylko paracetamol.

Dane dotyczące tramadolu

U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

Płodność

Wyniki badań po wprowadzeniu tramadolu do obrotu nie wykazały jego wpływu na płodność. Również badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności z zastosowaniem skojarzenia tramadolu z paracetamolem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą się nasilać po spożyciu alkoholu lub stosowaniu leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeżeli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem skojarzenia tramadolu z paracetamolem najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u ponad 10% pacjentów, były: nudności, zawroty głowy i senność.

Częstości określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z malejącą ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, nastrój euforyczny), zaburzenia snu	Depresja, omamy, koszmary senne	Majaczenie, uzależnienie od leku	Nadużywanie leku	
Zaburzenie układu nerwowego	Zawroty głowy, senność	Ból głowy, drżenie	Mimowolne skurcze mięśni, parestezje, niepamięć	Ataksja, drgawki, omdlenie, zaburzenia mowy		
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie, zwężenie		

				żrenic, rozszerzenie żrenic		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne			
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, zaparcie, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia	Zaburzenia połykania, smoliste stolce			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie się, świąd	Reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Albuminuria, zaburzenia mikcji (dyzuria i zatrzymanie moczu)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Dreszcze, ból w klatce piersiowej			
Badania diagnostyczne			Zwiększenie aktywności aminotransferaz			

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

Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Doświadczenia po wprowadzeniu tramadolu do obrotu wykazały rzadkie zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko: reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świsty wydechowe, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja.
- Rzadko: zmiany apetytu, osłabienie mięśni i zaburzenia oddychania.

Po podaniu tramadolu mogą wystąpić niepożądane zmiany psychiczne, różniące się osobniczo co do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia), takie jak zmiany nastroju (zwykle nastrój euforyczny, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności fizycznej (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).

Obserwowano nasilenie astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.

Mogą wystąpić objawy zespołu odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opioidów, jak pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Inne objawy rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu chlorowodoru tramadolu obejmowały: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

Działania niepożądane paracetamolu są rzadkie, ale mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka skórna.

Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń składu krwi, w tym małopłytkowości i agranulocytozy, ale nie były one koniecznie związane ze stosowaniem paracetamolu.

Dane z kilku doniesień wskazywały na możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z lekami podobnymi do warfaryny. W innych badaniach nie obserwowano zmian czasu protrombinowego.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Delparan MAX jest lekiem zawierającym 2 substancje czynne. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolem lub paracetamolem, lub dwiema substancjami czynnymi jednocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu

Po przedawkowaniu tramadolu zasadniczo należy spodziewać się objawów podobnych do tych, które obserwowane są w przypadku innych ośrodkowo działających leków przeciwbólowych (opioidy). Obejmują one w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości, prowadzące nawet do śpiączki, drgawki i zahamowanie ośrodka oddechowego, mogące prowadzić do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie jest szczególnie groźne u małych dzieci. Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin są: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu produktu leczniczego. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ostrego zatrucia niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka kanalików nerkowych może rozwinąć się nawet wtedy, jeśli nie występuje ciężkie uszkodzenie wątroby. Zgłaszano występowanie zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Istnieje możliwość uszkodzenia wątroby u osób dorosłych, które przyjęły 7,5-10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle dostatecznie detoksyfikowanego w organizmie przez glutation po zażyciu leczniczych dawek paracetamolu) wiążą się nieodwracalnie z tkanką wątrobową, powodując jej uszkodzenie.

Postępowanie w nagłych wypadkach

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać krew możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu w celu oznaczenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania prób wątrobowych.
- Próby wątrobowe należy wykonać na początku (przedawkowania) i powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), która normalizuje się po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek przez wywołanie wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) lub płukanie żołądka.
- Wprowadzić działania podtrzymujące, takie jak zachowanie drożności dróg oddechowych, czynności układu krążenia; w celu odwrócenia depresji ośrodka oddechowego należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować stosując diazepam.
- Tramadol jest usuwany z osocza w znikomym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. W związku z tym leczenie ostrego przedawkowania tramadolu/paracetamolu za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest celowe.

Natychmiastowe leczenie ma istotne znaczenie w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. Mimo braku znaczących wczesnych objawów, pacjentów należy natychmiast skierować do szpitala w celu podjęcia odpowiedniego leczenia. U osób dorosłych lub młodzieży, którzy przyjęli około 7,5 g lub więcej paracetamolu oraz u dzieci, które przyjęły ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu, należy wykonać płukanie żołądka, jeśli od zażycia nie upłynęło więcej niż 4 godziny. Stężenie paracetamolu we krwi należy zmierzyć po 4 godzinach od przedawkowania w celu oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (z użyciem nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny do 48 godzin po przedawkowaniu. Podanie dożylnie N-acetylocysteiny jest najbardziej skuteczne w ciągu 8 godzin od przedawkowania. Jednak N-acetylocysteinę należy podać również po 8 godzinach od przedawkowania i kontynuować w całym cyklu leczenia. Leczenie N-acetylocysteiną należy rozpocząć natychmiast, jeśli podejrzewa się ostre zatrucie. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

Bez względu na ilość przyjętego paracetamolu, odtrutkę w postaci N-acetylocysteiny należy podać doustnie lub dożylnie, możliwie jak najszybciej (jeśli to możliwe, w ciągu 8 godzin od przedawkowania).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy w połączeniach z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi
Kod ATC: N02AJ13

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Jest to czysty, niewybiórczy agonista receptorów opioidowych μ , δ , i κ , z większym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny.

Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Uważa się, że siła działania tramadolu równa jest 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować

działanie ośrodkowe i obwodowe.

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, tramadol z paracetamolem należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie stosowany przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol stosuje się w postaci racemicznej, a postaci [-] i [+] tramadolu oraz jego metabolit M1 są wykrywane we krwi. Mimo że tramadol jest wchłaniany szybko po przyjęciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym doustnym przyjęciu jednej tabletki zawierającej tramadol z paracetamolem (37,5 mg + 325 mg), maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 µg/ml (paracetamol) i są osiągnięte odpowiednio po 1,8 godziny [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 godziny (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszą 5,1/4,7 godziny [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 godziny (paracetamol).

Podczas badań farmakokinetycznych u zdrowych ochotników, którym podano tramadol z paracetamolem w dawkach jednorazowych i wielokrotnych, nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych w porównaniu z parametrami dla każdej z tych substancji osobno.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tramadol w postaci racemicznej jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie. Średnia bezwzględna biodostępność pojedynczej dawki doustnej 100 mg wynosi około 75%. Podczas dawkowania wielokrotnego biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%.

Po podaniu doustnym tramadolu z paracetamolem, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny i nie zmienia się ono podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne stosowanie produktu leczniczego Delparan MAX z pokarmem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w osoczu ani na szybkość wchłaniania tramadolu lub paracetamolu, dlatego złożony produkt leczniczy można podawać niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

Tramadol jest w znacznym stopniu metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, zaś 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest przekształcany do metabolitu M1 w procesie O-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP2D6) i do metabolitu M2 w procesie N-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP3A). Metabolit M1 podlega dalszemu metabolizmowi poprzez N-demetylację i sprzężenie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania metabolitu M1 w fazie eliminacji wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma właściwości przeciwbólowe i działa silniej niż związek macierzysty. Stężenie M1 w osoczu jest kilkakrotnie mniejsze niż tramadolu i jest mało prawdopodobne, aby wpływ na działanie kliniczne zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch szlakach metabolicznych: sprzężania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Drugi z tych mechanizmów może ulec szybkemu wysyceniu

po zastosowaniu dawek przekraczających dawki lecznicze. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P450 do czynnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoiminy), który w normalnych warunkach jest szybko sprzęgany ze zredukowanym glutationem i wydalanany w moczu po procesie sprzęgania z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak ostre przedawkowanie powoduje zwiększenie ilości tego metabolitu.

Wydalanie

Tramadol i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu u dorosłych wynosi około 2 do 3 godzin. Jest on krótszy u dzieci i nieznacznie dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest eliminowany głównie w wyniku zależnego od dawki wytwarzania glukuronidów i siarczanów. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. U osób z niewydolnością nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tramadol/paracetamol

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących produktu złożonego (tramadol i paracetamol) w celu określenia jego działania rakotwórczego, mutagennego lub wpływu na płodność.

U szczurów, którym podano doustnie produkt złożony tramadol/paracetamol, nie obserwowano związanego z tym działania teratogennego.

Wykazano, że skojarzenie tramadolu/paracetamolu działa toksycznie na zarodki i płody szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matek [tramadolu chlorowodorek/paracetamol (50 mg+434 mg)/kg], czyli 8,3-krotnie większych niż maksymalna dawka terapeutyczna u ludzi. Po podaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie toksyczne na zarodki i płody objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem ilości nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki, o słabszym działaniu toksycznym u ciężarnych samic (tramadolu chlorowodorek/paracetamol [(10 mg+87 mg)/kg i (25 mg+217 mg)/kg], nie wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

Tramadol

Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały potencjalnego działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.

Wyniki badań działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach wykazały, że tramadol podawany w bardzo dużych dawkach wpływa na rozwój narządów, proces kostnienia i śmiertelność noworodków, spowodowane działaniem toksycznym u matek. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie zaobserwowano wpływu na płodność samic i samców szczura.

Paracetamol

Szeroko zakrojone badania nie wykazały istotnego ryzyka działania genotoksycznego paracetamolu podawanego w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych).

Długotrwałe badania na szczurach i myszach, którym podawano paracetamol w dawkach nietoksycznych dla wątroby, nie wykazały znaczącego potencjału onkogenego paracetamolu.

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K 29/32

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu karboksymetyloskrobia (typ A)
Skrobia kukurydziana żelowana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister miękki z folii Aluminium/PE lub blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku zawierające 1, 10, 15, 20, 30 i 50 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23272

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.06.2019