

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symtram, 37,5 mg + 325 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodoru i 325 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, podłużne tabletki z linią podziału. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symtram w postaci tabletek jest wskazany w objawowym leczeniu umiarkowanego i ciężkiego bólu.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)

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

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Na ogół należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przeciwbólową.

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu leczniczego Symtram 37,5 mg + 325 mg. W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż 6 godzin.

Produktu leczniczego Symtram w żadnym przypadku nie należy stosować dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Symtram, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu oceny konieczności dalszego leczenia.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symtram u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych objawów niewydolności wątroby lub nerek. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy w razie konieczności wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością nerek/pacjenci dializowani i z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

Ze względu na zawartość tramadolu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symtram u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).

Ponieważ tramadol jest usuwany z organizmu podczas hemodializy lub hemofiltracji bardzo powoli, podanie produktu po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego zazwyczaj nie jest wymagane.

Produktu leczniczego Symtram nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać popijając odpowiednią ilością płynu. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia.

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 psychotropowymi produktami leczniczymi;
- nie należy podawać produktu leczniczego Symtram pacjentom, którzy zażywają inhibitory monoaminooksydazy lub przed upływem dwóch tygodni od ich odstawienia (patrz punkt 4.5);
- ciężka niewydolność wątroby;
- niepoddająca się leczeniu padaczka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

- Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) 8 tabletek produktu leczniczego Symtram, 37,5 mg + 325 mg na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy ostrzec pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol (w tym produktów sprzedawanych bez recepty) lub chlorowodorek tramadolu bez zalecenia lekarza.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symtram u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- Nie należy stosować produktu leczniczego Symtram u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Niebezpieczeństwo przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.

- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symtram w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadol nie jest odpowiedni do leczenia zastępczego pacjentów uzależnionych od opioidów. Tramadol, pomimo, 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, szczególnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki przeciwpowietrzne, ośrodkowo działające leki przeciwbólowe lub miejscowe leki znieczulające. Pacjenci z padaczką skutecznie kontrolowaną przez terapię lub pacjenci z tendencją do występowania drgawek mogą być leczeni produktem leczniczym Symtram wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Odnotowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększać, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną, górną granicę dawki.
- Równoczesne stosowanie agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) nie jest wskazane (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Produkt leczniczy Symtram należy stosować z ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach czaszki, pacjentów podatnych na wystąpienie drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego lub zaburzeniami oddychania oraz ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

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

Tramadol stosowany w dawkach terapeutycznych może wywołać objawy z odstawienia. Odnotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

Mogą wystąpić objawy z odstawienia, podobne do objawów obserwowanych podczas odstawiania opioidów. Objawy te obejmują: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezy, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z:

– **Nieselektywnymi inhibitorami MAO**

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

– **Selektywnymi inhibitorami MAO typu A**

Ekstrapolacja na podstawie nieselektywnych inhibitorów MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

– **Selektywnymi inhibitorami MAO typu B**

Objawy pobudzenia ośrodkowego podobne do zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

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

Niezalecane jest jednoczesne stosowanie z:

– **Alkoholem**

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych. Zmniejszona szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

– **Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów**

Ryzyko zmniejszenia skuteczności i skrócenia czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w osoczu.

– **Agonistami/antagonistami receptorów opioidowych (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)**

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

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia:

- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich, jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- Jednoczesne zastosowanie terapeutyczne tramadolu i leków serotonergicznymi, takich jak inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować wystąpienie toksycznego działania serotoniny. Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli u pacjenta zaobserwowano jeden z poniższych objawów:
 - spontaniczny klonus;
 - indukowany lub oczny klonus, z pobudzeniem lub obfitym poceniem;
 - drżenie i wzmożenie odruchów;
 - wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ oraz indukowany lub oczny klonus.Zaprzestanie stosowania leku serotonergicznego zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.
- **Inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany i benzodiazepiny.**
Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodkowego, które może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.
- **Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwłękowe, nasenne, przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.**
Leki te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Oslabienie szybkości reakcji może wpłynąć na zwiększenie zagrożenia związanego z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.

- Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Symtram z lekami z grupy warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o wydłużeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).
- Inne leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) i prawdopodobnie także metabolizm czynnego metabolitu O-demetylowanego. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie było badane.
- Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy, takie jak bupropion, leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki. Równoczesne stosowanie tramadolu z tymi produktami leczniczymi może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Szybkość wchłaniania paracetamolu może być zwiększana przez metoklopramid lub domperidon, a zmniejszana przez cholestyraminę.
- W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃-ondansetronu wykazano zwiększenie zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ Symtram jest produktem złożonym zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

- Dane dotyczące paracetamolu

Badania epidemiologiczne u ciężarnych kobiet nie wykazały szkodliwego wpływu paracetamolu stosowanego w zalecanych dawkach.

- Dane dotyczące tramadolu

Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, tramadolu nie należy stosować 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 klinicznie nieistotne. Długotrwałe leczenie w okresie ciąży może spowodować objawy odstawienne u noworodka po porodzie, wynikające z uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ Symtram jest produktem złożonym zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

- Dane dotyczące paracetamolu

Paracetamol przenika do mleka matki, 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

Okolo 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiecym. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zażyciu przez matkę dawki do 400 mg w ciągu doby, średnia dawka tramadolu przyjęta przez karmione piersią niemowlęta, wynosi 3% dawki przeliczonej na masę ciała matki. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia tramadolem. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

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 innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeżeli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych, dotyczących stosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u ponad 10% pacjentów, były: nudności, zawroty głowy i senność.

Zaburzenia psychiczne:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): splątanie, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): uzależnienie od leku.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): nadużywanie.

Zaburzenia układu nerwowego:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zawroty głowy, senność;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból głowy, drżenie;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): mimowolne skurcze mięśni, parestezje, szumy uszne;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): ataksja, drgawki.

Zaburzenia oka:

- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): nieostre widzenie.

Zaburzenia serca:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit:

- bardzo często ($\geq 1/10$): nudności;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): wymioty, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): dysfagia, smoliste stolce.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nasilone pocenie, świąd;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): albuminuria, zaburzenia mikcji (dyzuria i zastój moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): dreszcze, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej.

Mimo, iż 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 (tramadol);
- doświadczenia po wprowadzeniu tramadolu do obrotu wykazały rzadkie zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego;
- rzadkie przypadki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja;
- rzadkie przypadki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): zmiany apetytu, osłabienie mięśniowe i depresja oddechowa;
- po podaniu tramadolu mogą wystąpić psychiczne działania niepożądane, różniące się osobniczo co do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Zaburzenia te obejmują zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności fizycznej (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i czuciowych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- obserwowano przypadki nasilenia astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego;
- mogą wystąpić objawy odstawienne, podobne do występujących po odstawieniu opioidów, jak pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i objawy żołądkowo-jelitowe.

Paracetamol:

- działania niepożądane po przyjęciu paracetamolu występują rzadko, jednak mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka skórna. Istnieją doniesienia o powikłaniach hematologicznych, takich jak trombocytopenia i agranulocytoza, które jednak nie musiały być związane przyczynowo z przyjmowaniem paracetamolu;
- w kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy warfaryny. W innych badaniach nie obserwowano zmian czasu protrombinowego;
- bardzo rzadko zgłaszano 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

Symtram jest produktem złożonym. Objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jego poszczególnych substancji czynnych: tramadolu, paracetamolu lub obu składników równocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Z reguły po przedawkowaniu tramadolu, należy się spodziewać objawów podobnych do tych, które obserwowane są w przypadku innych ośrodkowo działających leków przeciwbólowych (leki opioidowe). W tym, w szczególności: zwężenia źrenic, wymiotów, zapaści sercowo-naczyniowej, zaburzeń świadomości prowadzących nawet do śpiączki, drgawek i zahamowania ośrodka oddechowego mogących prowadzić do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie jest szczególnie groźne w przypadku 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 leku. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ostrego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych może rozwinąć się nawet, jeśli nie występuje ciężkie uszkodzenie wątroby. Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Istnieje prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby u osób dorosłych, które przyjęły 7,5-10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu paracetamolu (dostatecznie oczyszczonego z substancji toksycznych po zażyciu terapeutycznych dawek paracetamolu, ale nie w przypadku przyjmowania dużych ilości) wiążą się nieodwracalnie z tkanką wątrobową powodując jej uszkodzenie.

Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Pacjenta należy natychmiast umieścić w oddziale specjalistycznym.
- Należy podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia, należy pobrać krew możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania testów czynnościowych wątroby.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku (przedawkowania) i powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek poprzez prowokowanie wymiotów przez podrażnienie (jeśli pacjent jest przytomny) lub płukanie żołądka.
- Należy wprowadzić leczenie podtrzymujące, takie jak zachowanie drożności dróg oddechowych, czynności układu krążenia; w celu odwrócenia depresji ośrodka oddechowego należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepam.
- Tramadol jest wydalany z surowicy w znikomym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. W związku z tym, leczenie ostrego przedawkowania produktem leczniczym Symtram za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednie.

Natychmiastowe leczenie ma istotne znaczenie w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. Pomimo 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 w ciągu 4 ostatnich godzin i u dzieci, które przyjęły ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu w ciągu 4 ostatnich godzin, należy rozważyć możliwość wykonania płukania żołądka. Stężenie paracetamolu we krwi należy zmierzyć po upływie 4 godzin od przedawkowania, w celu oceny ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby (z użyciem nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny (NAC) do 48 godzin po przedawkowaniu. Podanie dożylnie NAC jest najbardziej skuteczne w ciągu 8 godzin od przedawkowania. Jednak NAC należy podać również po 8 godzinach od przedawkowania i kontynuować w całym cyklu leczenia. Leczenie NAC należy rozpocząć natychmiast, jeśli podejrzewa się ostre zatrucie. Należy zastosować ogólne leczenie wspomagające.

Bez względu na ilość przyjętego paracetamolu, odtrutkę w postaci NAC, należy podać doustnie lub dożylnie, możliwie jak najszybciej, w ciągu 8 godzin od zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Tramadol, produkty złożone, kod ATC: N02AX52

Leki przeciwbólowe

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, nioselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ , ze szczególnym

powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego polegają na hamowaniu neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianiu uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje również 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, produkt leczniczy Symtram należy do środków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie zlecany przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest stosowany jako mieszanina racemiczna, a postacie [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane w krwiobiegu. Mimo, że tramadol wchłaniany jest szybko po przyjęciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednokrotnym doustnym przyjęciu jednej tabletki produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol (37,5 mg + 325 mg), maksymalne stężenia w osoczu wynoszą 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 μ g/ml (paracetamol) i są osiągnięte odpowiednio po 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszą 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano produkt leczniczy Symtram jednorazowo i wielokrotnie, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnego ze składników czynnych w stosunku do parametrów obserwowanych po podaniu każdego z tych składników osobno.

Wchłanianie

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

Po podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny, które nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne stosowanie produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol z pokarmem nie ma istotnego wpływu na ich maksymalne stężenie w osoczu lub szybkość wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu, dlatego też produkt leczniczy Symtram może być stosowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Paracetamol podlega szerokiej dystrybucji do większości tkanek poza tkanką tłuszczową. Pozorna objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 0,9 l/kg mc. Względnie mała część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Tramadol podlega intensywnemu metabolizmowi po podaniu doustnym. Około 30% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, natomiast 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany w wyniku O-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i N-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP3A) do metabolitu M2. Następnie, metabolit M1 ulega dalszemu metabolizmowi poprzez N-demetylację i sprzężenie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólowe i silniejsze działanie niż związek macierzysty. Stężenia M1 w osoczu są kilkakrotnie niższe niż tramadolu i istnieje małe prawdopodobieństwo, aby wpływ na działanie kliniczne zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch szlakach metabolicznych: sprzężenie z kwasem glukuronowym bądź siarkowym. Drugi z wymienionych mechanizmów może ulec szybkiemu wysyceniu w przypadku dawek przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P450 do czynnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-beznochinoiminy), który w prawidłowych warunkach, jest szybko sprzężany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak w przypadku ostrego przedawkowania, ilość tego metabolitu zwiększa się.

Eliminacja

Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on krótszy u dzieci i nieznacznie dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol usuwany jest głównie przez zależne od dawki tworzenie sprzężonych pochodnych glukuronianowych i siarczanowych. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej. W przypadku niewydolności nerek, okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych badań nieklinicznych dotyczących produktu złożonego (tramadol i paracetamol) w celu określenia jego działania rakotwórczego, mutagennego lub wpływu na płodność. U szczurów, którym podano leczenie tramadolem z paracetamolem, nie obserwowano związanego z tym działania teratogennego.

Wykazano, że produkt złożony zawierający tramadol z paracetamolem wywierał działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód u ciężarnych samic szczurów, którym podano dawki toksyczne (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), czyli, 8,3 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód przejawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem ilości dodatkowych żeber. Dawki mniejsze, powodujące mniej nasilone działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadolu z paracetamolem) nie wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

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

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

Badania na zwierzętach wykazały, że tramadol podawany w bardzo dużych dawkach miał wpływ na rozwój narządów, proces kostnienia i śmiertelność nowo narodzonego potomstwa, spowodowane działaniem toksycznym u samic. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność po doustnym podaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców szczurów i 75 mg/kg u samic szczurów.

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

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

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie u ludzi nie wykazały dotychczas toksycznego wpływu na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K 29/32

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Skrobia żelowana kukurydziana

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

Produkt leczniczy Symtram w postaci tabletek jest dostępny w blistrach miękkich z folii

Aluminium/PE lub blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Symtram, 37,5 mg + 325 mg, tabletki: opakowania po 2, 10, 20, 30, 40, 60 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.

ul. Koszykowa 65

00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21307

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/07/2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16/03/2017