

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parcotram, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnożółta, podłużna tabletki powlekana, z wytłoczonym oznakowaniem „TP” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Parcotram jest wskazany w objawowym leczeniu umiarkowanego i silnego bólu.

Stosowanie produktu leczniczego Parcotram należy ograniczyć do pacjentów, u których umiarkowany lub silny ból wymaga zastosowania tramadolu jednocześnie z paracetamolem (patrz także punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza):

Stosowanie produktu leczniczego Parcotram należy ograniczyć do pacjentów, u których umiarkowany lub silny ból wymaga zastosowania tramadolu jednocześnie z paracetamolem.

Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i odpowiedzi klinicznej.

Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki produktu leczniczego Parcotram. W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, jednak nie więcej niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Przerwa pomiędzy dawkami nie powinna być krótsza niż 6 godzin.

Produktu leczniczego Parcotram w żadnym przypadku nie należy stosować dłużej, niż to jest bezwzględnie konieczne (patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Jeśli, ze względu na rodzaj i nasilenie choroby, niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe podawanie produktu leczniczego Parcotram, należy uważnie i regularnie monitorować pacjenta (i stosować przerwy w leczeniu, jeśli będzie to możliwe), aby ocenić, czy konieczne jest dalsze leczenie.

Dzieci:

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Parcotram u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Można stosować zwykle zalecaną dawkę, jednak należy wziąć pod uwagę, że u ochotników w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania w fazie eliminacji tramadolu był wydłużony o 17% po podaniu doustnym. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych zaleca się, aby przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami nie była krótsza niż 6 godzin ze względu na zawartość tramadolu.

Niewydolność nerek:

Ze względu na zawartość tramadolu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Parcotram u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) (patrz punkt 4.4). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 10 a 30 ml/min) przerwa pomiędzy dawkami nie powinna być krótsza niż 12 godzin. Ponieważ tramadol jest usuwany z organizmu podczas hemodializy lub hemofiltracji bardzo powoli, podanie produktu leczniczego po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego zazwyczaj nie jest wymagane.

Niewydolność wątroby:

Produktu leczniczego Parcotram nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy wnikliwie rozważyć wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy dzielić ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) tego produktu.

Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, przeciwbólowymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, opioidami lub lekami psychotropowymi.

Produktu leczniczego Parcotram nie należy podawać pacjentom, którzy stosują inhibitory monoaminoooksydazy (inhibitory MAO) ani w trakcie dwóch tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.

Padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza: Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu leczniczego Parcotram na dobę u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy poinformować pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol (w tym sprzedawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodoru bez zaleceń lekarza.

Nie należy stosować produktu leczniczego Parcotram u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Parcotram jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą bez marskości wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi

zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć wydłużenie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Nie należy stosować produktu leczniczego Parcotram w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.

Tramadol nie jest odpowiedni w leczeniu pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo że jest agonistą receptorów opioidowych, tramadol nie usuwa objawów odstawienia morfiny.

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem ze skłonnością do wystąpienia drgawek i (lub) przyjmujących inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy, szczególnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne produkty lecznicze, neuroleptyki, ośrodkowo działające przeciwbólowe produkty lecznicze lub środki znieczulające miejscowo. Pacjenci z padaczką wyrównaną leczeniem lub pacjenci ze skłonnością do wystąpienia drgawek powinni być leczeni produktem leczniczym Parcotram wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększać, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną górną granicę dawki.

Nie zaleca się stosować jednocześnie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Tolerancja oraz zależność fizyczna i (lub) psychiczna od leku może pojawić się nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Należy regularnie monitorować stan kliniczny i konieczność stosowania leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów i u pacjentów nadużywających leki lub uzależnionych wcześniej od leków, leczenie powinno trwać krótko i odbywać się pod kontrolą lekarza. Produkt leczniczy Parcotram należy stosować ostrożnie u pacjentów po urazach głowy, pacjentów ze skłonnością do wystąpienia drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej przyczynie, z ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddechowymi lub ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

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

Objawy odstawienia, podobne do objawów obserwowanych po odstawieniu opiatów, mogą pojawić się nawet po stosowaniu dawek leczniczych oraz po leczeniu krótkotrwałym (patrz punkt 4.8). Objawom odstawienia można zapobiec zmniejszając dawkę podczas kończenia terapii, szczególnie gdy lek stosowano przez długi czas. Rzadko zgłaszano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu opisano, że tramadol stosowany podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasilił wspomnienia śródoperacyjne. 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:

- Nioselektywnymi inhibitorami MAO

Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.

- Selektwnymi inhibitorami MAO typu A

Ekstrapolacja z nioselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.

- Selektywnymi inhibitorami MAO typu B

Ośrodkowe objawy pobudzenia przypominające zespół serotoninowy: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.

Jeśli pacjent przyjmował inhibitory MAO, leczenie tramadolem można rozpocząć dopiero po dwóch tygodniach.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z:

- Alkoholem

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych przeciwbólowych produktów leczniczych. Obniżona czujność może wpływać na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów

Ryzyko osłabienia skuteczności i skrócenia czasu działania tramadolu spowodowane przez zmniejszenie jego stężenia w osoczu.

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

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

Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności:

- U nielicznych pacjentów zgłaszano objawy zespołu serotoninowego podczas tymczasowego stosowania tramadolu z innymi lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* - SSRI) i pochodne tryptanu. Objawy zespołu serotoninowego to na przykład splątanie, pobudzenie, gorączka, pocenie się, ataksja, hiperrefleksja, mioklonia i biegunka.

- Inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i leki stosowane w leczeniu uzależnienia, takie jak benzodiazepiny i barbiturany).

Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które po przedawkowaniu może powodować zgon.

- Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwłękowe, nasenne, uspokajające przeciwdepresyjne, uspokajające przeciwhistaminowe, neuroleptyki, ośrodkowo działające przeciwnadciśnieniowe, talidomid i baklofen.

Te produkty lecznicze mogą nadmiernie hamować czynności ośrodkowego układu nerwowego.

Obniżona czujność może wpływać na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy okresowo oznaczać czas protrombinowy podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Parcotram z produktami leczniczymi z grupy warfaryny, ze względu na zgłoszenia zwiększonego międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio* – INR).

- Inne leki o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, które mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm jego czynnego metabolitu O-demetylowanego. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

- Inne leki obniżające próg drgawkowy, takie jak bupropion, leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki przeciwpsychotyczne. Jednoczesne stosowanie tramadolu z tymi lekami zwiększa ryzyko napadów drgawek. Metoklopramid lub domperidon mogą zwiększać szybkość wchłaniania, a cholestyramina może zmniejszać wchłanianie paracetamolu.

- W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃ – ondansetronu, wykazano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ produkt leczniczy Parcotram jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, nie należy go stosować 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, nie należy stosować tramadolu w okresie ciąży. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływał na kurezliwość mięśni macicy. U noworodków produkt leczniczy może powodować zmiany częstości oddechów, które są zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia u noworodka po porodzie, wynikających z uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Parcotram jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

Dane dotyczące paracetamolu:

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

Dane dotyczące tramadolu:

Niewielkie ilości tramadolu i jego metabolitów można wykryć w mleku kobiet. Około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiecym. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zastosowaniu przez matkę dawki do 400 mg w ciągu doby, średnia dawka tramadolu przyjęta przez karmione piersią niemowlę, 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 produktów leczniczych hamujących ośrodkowy układ nerwowy. Jeżeli wystąpią takie objawy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie badań klinicznych, w których stosowano paracetamol jednocześnie z tramadolem, najczęściej zgłaszano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy i senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Następujące działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia, pogrupowano z następującą częstością:

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).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca			nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, tachykardia, arytmia			
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	bóle głowy, drżenie	mimowolne skurcze mięśni, parestezje, szumy uszne	ataksja, drgawki, omdlenie		
Zaburzenia psychiczne		splątanie, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, nastrój euforyczny), zaburzenia snu	depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć	uzależnienie od leku	nadużywanie leku	
Zaburzenia oka				nieostre widzenie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcie, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, niestrawność, wzdęcia	zaburzenia połykania, smoliste stolce			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferaz			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pocenie się, świąd	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia oddawania moczu (ból			

			podczas oddawania moczu i zatrzymanie moczu)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			dreszcze, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						hipoglikemia

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 (tramadol).
- Po wprowadzeniu tramadolu do obrotu rzadko obserwowano przypadki jego wpływu na działanie warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zmiany apetytu, osłabienie mięśniowe i zahamowanie funkcji oddechowych.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, które różnią się nasileniem i rodzajem u poszczególnych osób (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Zaburzenia te obejmują zmiany nastroju (zazwyczaj euforia, sporadycznie nasiloną depresję), zmiany aktywności fizycznej (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i czuciowych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- Obserwowano nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Mogą wystąpić objawy odstawienia, podobne do objawów występujących po odstawieniu opiatów, takie jak pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezyja, drżenie i zaburzenia żołądka i jelit. Inne objawy, które występowały bardzo rzadko po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru obejmują: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Paracetamol rzadko wywołuje działania niepożądane, jednak może wystąpić nadwrażliwość z wysypką skórą. Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne. Zgłaszano powikłania hematologiczne, w tym trombocytopenie i agranulocytozę, ale nie musiały one być powiązane przyczynowo z przyjmowaniem paracetamolu.
- Dostępnych jest kilka doniesień wskazujących, że paracetamol stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi z grupy warfaryny może powodować hipoprotrombinemę. W innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego.

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

Produkt leczniczy Parcotram jest lekiem złożonym. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznym działaniem tramadolu, paracetamolu lub obu tych substancji czynnych jednocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Po przedawkowaniu tramadolu należy się spodziewać objawów podobnych do tych, które obserwuje się w przypadku innych przeciwbólowych produktów leczniczych działających na ośrodkowy układ nerwowy (opiodów). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie ośrodka oddechowego mogące prowadzić do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie jest szczególnie niebezpieczne dla małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu, które pojawiają się po 24 godzinach to bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się po 12 do 48 godzinach po przyjęciu produktu leczniczego. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka cewek nerkowych może rozwinąć się nawet wtedy, gdy nie występuje ciężkie uszkodzenie wątroby. Obserwowano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Prawdopodobieństwo uszkodzenie wątroby istnieje u osób dorosłych po przyjęciu 7,5 – 10 g paracetamolu lub więcej. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle dostatecznie wiązane przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkankami wątroby.

Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu, należy pobrać próbki krwi, w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania testów czynności 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 wywołując u pacjenta wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka.
- Należy zastosować leczenie podtrzymujące, takie jak utrzymanie drożności dróg oddechowych i przywrócenie czynności układu krążenia. W celu przywrócenia funkcji oddechowych należy zastosować nalokson. Napady drgawek można kontrolować, podając diazepam.

- Tramadol jest w niewielkim stopniu usuwany z osocza poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego hemodializy lub hemofiltracji nie można stosować jako jedyne go sposobu leczenia ostrego zatrucia tramadolem.

Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia jest szczególnie ważne w przypadku przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjentów należy skierować natychmiast do szpitala w celu zastosowania leczenia, a u wszystkich dorosłych lub młodzieży, która przyjęła paracetamol w dawce około 7,5 g lub więcej lub dziecka, które przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu należy wykonać płukanie żołądka, jeśli od zażycia nie upłynęło więcej niż 4 godziny. Stężenia paracetamolu we krwi należy oznaczyć po 4 godzinach po przedawkowaniu, w celu oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (na podstawie nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylne podanie N-acetylocysteiny (NAC), które mogą mieć korzystny wpływ w okresie do 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylne podanie NAC przynosi najlepsze korzyści, gdy zostanie rozpoczęte w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu. N-acetylocysteinę należy nadal podawać, jeśli czas od przedawkowania do wystąpienia objawów przekracza 8 godzin i kontynuować przez cały okres leczenia. Leczenie NAC należy rozpocząć natychmiast, gdy podejrzewa się znaczne przedawkowanie. Należy zapewnić środki do ogólnego leczenia podtrzymującego.

Niezależnie od zgłaszanej dawki przyjętego paracetamolu, odtrutkę dla paracetamolu w postaci NAC należy podawać doustnie lub dożylnie najszybciej, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: tramadol, produkty złożone, kod ATC: N02A X 52.

Leki przeciwbólowe

Tramadol jest opioidowym przeciwbólowym produktem leczniczym, który działa na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ , bez innego działania. Inne mechanizmy, które przyczyniają się do działania przeciwbólowego, to hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach oraz zwiększenie 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. Działanie tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj nieznaczne. Uważa się, że moc działania tramadolu jest równa jednej dziesiątej do jednej szóstej mocy działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, produkt leczniczy Parcotram należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być stosowany według zaleceń lekarza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest stosowany w formie racemicznej, a we krwi są wykrywane formy [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1. Mimo, że tramadol jest szybko wchłaniany po podaniu, jego szybkość wchłaniania jest wolniejsza (a okres półtrwania jest dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki produktu leczniczego tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), maksymalne stężenia w surowicy wynoszą 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 μ g/ml (paracetamol) i są osiągnięte odpowiednio po 1,8 godz. [(+)-tramadol/(-)-

tramadol] i 0,9 godz. (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszą 5,1/4,7 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 godz. (paracetamol).

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzanych u zdrowych ochotników, którym podano jedną dawkę lub kilka dawek tramadolu/paracetamolu, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych w porównaniu do parametrów obserwowanych po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Wchłanianie:

Tramadol w postaci racemicznej wchłania się szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia całkowita biodostępność pojedynczej dawki 100 mg wynosi około 75%. Po podaniu kilku dawek biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%.

Po doustnym podaniu tramadolu/paracetamolu, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu występuje po jednej godzinie i nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne podanie tramadolu/paracetamolu z pokarmem nie wpływało istotnie na maksymalne stężenie w osoczu ani szybkość wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu. Produkt leczniczy Parcotram można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja:

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

Paracetamol jest szeroko rozprowadzany do większości tkanek organizmu z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Pozorna objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 0,9 l/kg. Względnie niewielka część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm:

Tramadol jest intensywnie metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% przyjętej dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, podczas gdy 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany na drodze O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez enzym CYP3A) do metabolitu M2. Następnie metabolit M1 jest metabolizowany poprzez N-demetylację i jest sprzęgany z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w osoczu metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje silniejsze właściwości przeciwbólne niż związek macierzysty. Stężenia w osoczu metabolitu M1 są kilkakrotnie mniejsze niż tramadolu a jego udział w działaniu klinicznym raczej nie ulega zmianie po podaniu kilku dawek.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie na drodze dwóch głównych szlaków metabolicznych: sprzęgania z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Drugi z wymienionych szlaków jest szybko wysycany po zastosowaniu dawek większych niż dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P 450 do czynnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoimina), który po zastosowaniu produktu leczniczego w dawce terapeutycznej jest szybko usuwany poprzez zredukowany glutation i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak po ostrym przedawkowaniu ilość tego metabolitu wzrasta.

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 wydłużony u

noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany w postaci glukuronianów i siarczanów, których tworzenie się zależy od przyjętej dawki. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane z moczem w niezmienionej postaci. W niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych badań nieklinicznych produktu leczniczego złożonego (tramadol i paracetamol) w celu oceny jego działania rakotwórczego lub mutagennego oraz wpływu na płodność.

W badaniach na szczurach, którym podano doustnie jednocześnie tramadol z paracetamolem nie obserwowano działania teratogennego na ich potomstwo.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód tramadolu podawanego jednocześnie z paracetamolem u szczurów, po zastosowaniu dawki działającej toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), czyli dawki 8,3 razy większej niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód polegało na zmniejszeniu masy ciała płodów i zwiększeniu liczby nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki powodowały mniej nasilone działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) i nie wpływały szkodliwie na zarodek ani płód.

Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały ryzyka genotoksyczności tramadolu u ludzi.

Wyniki badań rakotwórczości nie wykazały ryzyka działania tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach, którym podawano tramadol w bardzo dużych dawkach, wykazały wpływ na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków, związany z działaniem toksycznym u samic. Nie stwierdzono wpływu na płodność i rozwój potomstwa. Tramadol przenika do łożyska. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność szczurów po doustnym podaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców i 75 mg/kg u samic.

Szeroko zakrojone badania wykazały, że paracetamol w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych) nie powodował istotnego ryzyka genotoksycznego.

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały istotnego działania rakotwórczego paracetamolu po zastosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby.

Badania na zwierzętach i rozległe doświadczenie kliniczne u ludzi nie wykazały dotychczas toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana kukurydziana

Hydroksypropyloceluloza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A) (pochodzenie skrobi: ziemniaczana)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Yellow (03F52262):

Hypromeloz

Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Parcotram, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane dostępny jest w blistrach PVC/PVDC/Aluminium pakowanych w tekturowe pudełko.

Produkt leczniczy Parcotram pakowany jest po 6, 10, 20, 30, 40, 50 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lupin (Europe) Limited
Suite 1, Victoria Court, Bexton Road
Knutsford, Cheshire, WA16 OPF
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20329

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 26.06.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO