

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku i 325 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „37.5-325” po jednej stronie i oznakowaniem „APO” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ApoPatram jest wskazany w objawowym leczeniu umiarkowanego i ciężkiego bólu. Stosowanie produktu ApoPatram należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy ApoPatram jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)

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

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu (co odpowiada 75 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg paracetamolu). W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż 6 godzin.

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

Dzieci i młodzież

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego tramadolu i paracetamolu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu 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 nerek lub wątroby. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani lub 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 złożonego tramadolu z paracetamolem 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.

Tramadolu z paracetamolem nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Nie wolno dzielić ani rozgryzać tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancje pomocniczą (patrz punkt 6.1) produktu leczniczego.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Nie należy podawać tramadolu z paracetamolem pacjentom, którzy zażywają inhibitory MAO lub przed upływem 14 dni po przerwaniu leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Nie kontrolowana lekami padaczka (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 tramadolu z paracetamolem na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy ostrzec pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie innych produktów zawierających paracetamol (w tym produktów sprzedawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowoderek bez wskazania lekarza.
- Nie zaleca się stosowania tramadolu z paracetamolem u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- Nie należy stosować tramadolu z paracetamolem 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 tramadolu z paracetamolem 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 wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwbólowe lub miejscowe leki znieczulające. Pacjenci z padaczką lub pacjenci z tendencją do występowania drgawek mogą być leczeni produktem złożonym tramadolu z paracetamolem 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 opioidów o działaniu agonistyczno- antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) nie jest wskazane (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja oraz zależność fizyczna i (lub) psychiczna od leku może wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Należy regularnie monitorować potrzebę kliniczną leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów i u pacjentów nadużywających leki lub u których stwierdzono uzależnienie w wywiadzie, leczenie powinno być krótkotrwałe i pod kontrolą lekarza. Tramadol z paracetamolem należy stosować z ostrożnością u 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.

Przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby u niektórych pacjentów.

Mogą wystąpić objawy z odstawienia, podobne do objawów obserwowanych podczas odstawienia opioidów, nawet po zastosowaniu dawek terapeutycznych i podczas krótkotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Reakcji tych można uniknąć stosując mniejsze dawki podczas zakończenia terapii zwłaszcza po długim okresie leczenia. Rzadko raportowano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

Mogą wystąpić objawy z odstawienia, podobne do objawów obserwowanych podczas odstawiania opioidów (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu odnotowano, 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 wystąpienia zespołu serotoninowego.
- Selektywnymi inhibitorami MAO typu A
Ekstrapolacja z nioselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.
- Selektywne inhibitory MAO typu B
Objawy pobudzenia ośrodkowego podobne do zespołu serotoninowego.

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 pojazdu lub obsługi maszyn. Należy unikać spożywania alkoholu i zażywania produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepina i inne induktory enzymów
Ryzyko zmniejszenia skuteczności i skrócenia czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w osoczu.
- Opioidowe leki przeciwbólne o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
Osłabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia:

- Tramadol może indukować napady drgawek oraz zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SRNI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich, jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- Jednoczesne zastosowanie terapeutyczne tramadolu i leków serotoninerгіcznych, 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 zespół serotoninowy. 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 serotoninerгіcznego zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

- Inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), benzodiazepiny i barbiturany.
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. Osłabienie szybkości reakcji może wpłynąć na zwiększenie zagrożenia związanego z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.
- Ze względów medycznych, podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z paracetamolem z lekami z grupy warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o wydłużeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).
- Inne substancje czynne, będące inhibitorami 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.

- Metoklopramid lub domperidon może przyspieszać, a kolestyramina może opóźnić wchłanianie paracetamolu.
- 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 ApoPatram 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 chlorowodoru:
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 z odstawienia u noworodka po porodzie, wynikające z uzależnienia.

Karmienie piersią

Około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiet karmiących. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zażyciu przez matkę dawki do 400 mg na dobę, 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.

Ponieważ ApoPatram 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 leki jednoskładnikowe, zawierające tylko paracetamol.
- Dane dotyczące tramadolu:
Tramadol i jego metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Niemowlę może spożyć z mlekiem około 0,1% dawki zastosowanej przez matkę. Tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

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. 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.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

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

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne:

- Często: splątanie, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu
- Niezbyt często: depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć
- Rzadko: uzależnienie od leku

Nadzór po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

- Bardzo rzadko: nadużywanie

Zaburzenia układu nerwowego:

- Bardzo często: zawroty głowy, senność
- Często: ból głowy, drżenie
- Niezbyt często: szumy uszne, mimowolne skurcze mięśni, parestezje
- Rzadko: ataksja, drgawki, omdlenia

Zaburzenia oka:

- Rzadko: nieostre widzenie

Zaburzenia serca:

- Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, kołatania serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

- Bardzo często: nudności
- Często: wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia
- Niezbyt często: dysfagia, smoliste stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Często: nasilone pocenie, świąd
- Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- Niezbyt często: albuminuria, zaburzenia mikcji (dyzuria i zastój moczu)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- Niezbyt często: 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:

Tramadolu chlorowoderek

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.

- Doświadczenia po wprowadzeniu tramadolu do obrotu wykazały rzadkie zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko przypadki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) reakcji alergicznych ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko przypadki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) zmiany apetytu, osłabienie mięśniowe i zaburzenia oddychania.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące zdrowia psychicznego, różniące się osobniczo co do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia), takie jak 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 z odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opioidów, jak pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i objawy żołądkowo-jelitowe. Inne, rzadko obserwowane objawy po nagłym odstawieniu chlorowodoru tramadolu to: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezja, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.
- Hipoglikemia (częstość nie znana)

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 wystąpienie 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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

ApoPatram jest produktem złożonym. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolem lub paracetamolem lub oboma składnikami jednocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Po przedawkowaniu tramadolu, należy się spodziewać objawów podobnych do tych, które obserwowane są w przypadku innych ośrodkowo działających leków przeciwbólowych (opiodowe leki przeciwbólowe). 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 przedawkowaniu. 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 (zwykle dostatecznie wiązane przez glutation po zażyciu terapeutycznych dawek paracetamolu) wiążą się nieodwracalnie z tkanką wątrobową.

Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Pacjenta należy natychmiast umieścić w oddziale specjalistycznym.
- 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 wątrobowy.
- 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, (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 diazepamu.
- Tramadol jest wydalany z osocza w znikomym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. W związku z tym, leczenie ostrego przedawkowania tramadolu z paracetamolem za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest celowe.

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 i u dzieci, które przyjęły ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu, należy rozważyć możliwość wykonania płukania 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 wystąpienia uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram 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. Niemniej 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: Inne opioidy; Tramadol, produkty złożone, kod ATC: N02A X52.

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 nieznanym i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest stosowany jako mieszanina racemiczna, a postaci [-] 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 ApoPatram (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 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 tramadol z paracetamolem w dawkach jednokrotnych 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 złożonego tramadolu z paracetamolem, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny, które nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne stosowanie produktu złożonego tramadolu z paracetamolem z pokarmem nie ma istotnego wpływu na ich maksymalne stężenie w surowicy lub szybkość wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu, dlatego też produkt ApoPatram może być stosowany 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%.

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 jest szybko metabolizowany 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 metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólne 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: sprzężanie 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 a marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci glukuronianów i siarczanów. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane w moczu w postaci niezmięnionej. W przypadku niewydolności nerek, okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów, którym podano produkt złożony tramadolu z paracetamolem nie obserwowano związanego z tym działania teratogennego.

Wykazano, że produkt złożony tramadolu z paracetamolem wywierał działanie embriotoksyczne i uszkadzające 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 uszkadzające płód przejawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem ilości nadliczbowych żeber. Dawki mniejsze, powodujące mniej nasilone działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) 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

Rdzeń tabletki:

Powidon

Skrobia żelowana kukurydziana

Kwas stearynowy

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ApoPatram jest dostępny w następujących opakowaniach:

- blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 10, 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Holandia

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

20857

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.05.2018

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

01.06.2018