

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Delparan, 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 powlekana.

Tabletki powlekana o kształcie kapsułki barwy brzoskwiowej, z wytłoczonym oznakowaniem „T37.5” po jednej stronie i oznakowaniem „A325” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zalecaną dawką początkową są dwie tabletki produktu Delparan. 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 Delparan w żadnym przypadku nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także punkt 4.4). Jeśli ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie tramadolu/paracetamolu, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu oceny konieczności dalszego leczenia.

Populacja pediatryczna (w wieku poniżej 12 lat)

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tramadolu/paracetamolu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek/dializa oraz zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. Należy u nich dokładnie rozważyć wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami, zależnie od potrzeb pacjenta.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Produktu Delparan nie należy podawać pacjentom, którzy przyjmują inhibitory MAO lub przed upływem 14 dni po przerwaniu leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Niepoddająca się leczeniu padaczka (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu Delparan 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 chlorowodrek tramadolu bez wskazania lekarza.
- Nie zaleca się stosowania produktu Delparan u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- Nie należy stosować produktu Delparan u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 Delparan w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadolu chlorowodrek nie jest odpowiedni do leczenia zastępczego u pacjentów uzależnionych

od opioidów. Tramadol, pomimo że jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów odstawienia morfiny.

- Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolu chlorowodorkiem, 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 podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem Delparan wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Odnotowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolu chlorowodorkiem w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększać, gdy dawki tramadolu chlorowodorku przekraczają zalecaną, górną granicę dawki.
- Jednoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) nie jest wskazane (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania produktu leczniczego, nawet w dawkach terapeutycznych, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Należy regularnie oceniać kliniczne wskazania do leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych do opioidów i pacjentów nadużywających lub uzależnionych od leków w wywiadzie leczenie powinno być krótkotrwałe i pod nadzorem lekarza.

Delparan należy stosować z ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, 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 toksycznego uszkodzenia wątroby.

Możliwe jest wystąpienie objawów odstawienia, podobnych do objawów obserwowanych podczas odstawiania opioidów, nawet w wypadku stosowania dawek leczniczych i krótkotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawów odstawienia można uniknąć zmniejszając stopniowo dawkę podczas odstawiania produktu leczniczego, zwłaszcza po długotrwałym leczeniu. Odnotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

- Nieselektywne inhibitory MAO
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.
- Selektywne inhibitory MAO typu A
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO typu B
Objawy pobudzenia ośrodkowego podobne do zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia.
W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO, konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

- Alkohol
Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.
Obniżona szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.
Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.
- Karbamazepina i inne induktory enzymów
Ryzyko osłabienia siły i czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w osoczu.
- Opioidy o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
Osłabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia objawów odstawienia.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i inne leki obniżające próg drgawkowy (takie jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- Jednoczesne stosowanie tramadolu i leków serotoninerгіcznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować toksyczne działanie serotoniny. Wystąpienie jednego z następujących objawów może wskazywać na rozwój zespołu serotoninowego:
 - spontaniczny klonus
 - indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub obfitym poceniem się
 - drżenie i wzmożenie odruchów
 - zwiększone napięcie mięśniowe i podwyższona temperatura ciała (>38°C) oraz indukowany lub oczny klonus.
 Odstawienie leków serotoninerгіcznych przynosi zazwyczaj szybką poprawę stanu pacjenta. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.
- Inne pochodne opioidów (w tym produkty przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), benzodiazepiny i barbiturany.
Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.
- Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak inne pochodne opioidów (leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwłękowe, nasenne, przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.
Te substancje czynne mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Osłabienie szybkości reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.

- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu/paracetamolu z pochodnymi kumaryny (tj. warfaryna) ze względu na doniesienia o zwiększeniu u niektórych pacjentów wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) ze znacznym krwawieniem i powstawaniem wybroczyn.
- Inne produkty lecznicze będące inhibitorami CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) i prawdopodobnie także metabolizm aktywnego metabolitu O-demetylowanego. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane.
- Metoklopramid lub domperidon może przyspieszać, a kolestyramina może opóźniać wchłanianie paracetamolu.
- W ograniczonej liczbie badań przedoperacyjne i pooperacyjne stosowanie przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃ - ondansetronu zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane dotyczące paracetamolu

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

Dane dotyczące tramadolu chlorowodorku

Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu chlorowodorku u kobiet w ciąży, nie powinien być on stosowany w okresie ciąży. Tramadolu chlorowodorek 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 odstawienia u noworodka po porodzie, wynikające z uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ Delparan jest leczniczym produktem złożonym zawierającym tramadolu chlorowodorek, nie należy stosować go 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 chlorowodorku

Tramadol i jego metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Niemowlę może spożyć z mlekiem około 0,1% dawki zastosowanej przez matkę. Tramadolu chlorowodorek nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadolu chlorowodorek 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

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne		spłątanie, zmieniony nastrój, lęk, nerwowość, nastrój euforyczny, zaburzenia snu	depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć	uzależnienie od leku	nadużywanie leku (notowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu)	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	bóle głowy, drżenie	mimowolne skurcze mięśni, parestezje	ataksja, drgawki, omdlenie		
Zaburzenia oka				nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne			
Zaburzenia serca			kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			

Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcie, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, niestrawność, wzdęcia	zaburzenia połykania, smoliste stolce			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pocenie się, świąd	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia oddawania moczu (bolesne oddawanie moczu lub zatrzymanie moczu)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			dreszcze, ból w klatce piersiowej			
Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności aminotransferaz			

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

Tramadolu chlorowodorek

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol).
- Doświadczenia po wprowadzeniu tramadolu chlorowodoru do obrotu wykazały rzadkie zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świsty wydechowe, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadkie przypadki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): zmiany apetytu, osłabienie mięśniowe i zaburzenia oddychania.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić niepożądane zmiany psychiczne, różniące się osobniczo co do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia), takie jak zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności fizycznej (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- Obserwowano przypadki nasilenia astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Mogą wystąpić objawy reakcji odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opioidów, jak pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Inne objawy rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu chlorowodoru tramadolu obejmowały: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szum uszny i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Działania niepożądane paracetamolu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: małopłytkowość, agranulocytoza, leukopenia, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

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

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

4.9 Przedawkowanie

Delparan jest połączeniem substancji czynnych. W przypadku przedawkowania objawy mogą obejmować objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolu chlorowodorkiem lub paracetamolem, lub oboma składnikami równocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu chlorowodorku

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

Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie jest szczególnie groźne w przypadku małych dzieci. Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin są: bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu produktu. 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 nabłonka kanalików nerkowych może rozwinąć się nawet wtedy, 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 spożyciu terapeutycznych dawek paracetamolu) wiążą się nieodwracalnie z tkanką wątrobową.

Postępowanie w nagłych przypadkach

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.

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

Natychmiastowe leczenie ma istotne znaczenie w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. 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 (z użyciem nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny do 48 godzin po przedawkowaniu. Podanie dożylnie N-acetylocysteiny jest najbardziej skuteczne w ciągu 8 godzin od przedawkowania. Niemniej jednak, N-acetylocysteinę należy podać również po 8 godzinach od przedawkowania i kontynuować w całym cyklu leczenia. Leczenie N-acetylocysteiną należy rozpocząć natychmiast, jeśli podejrzewa się ostre zatrucie. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; tramadol, produkty złożone, kod ATC: N02AX52

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

Mechanizm działania

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tramadol ma 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano tramadol/paracetamol w dawkach jednorazowych i wielokrotnych, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnego ze składników czynnych w stosunku do parametrów obserwowanych po podaniu każdego z nich osobno.

Wchłanianie

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

Po podaniu doustnym produktu tramadol/paracetamol, 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 tramadol/paracetamol z pokarmem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy czy szybkość wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu, dlatego też produkt może być stosowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Paracetamol zdaje się ulegać szerokiej dystrybucji do większości tkanek poza tkanką tłuszczową. Pozorna objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 0,9 l/kg. 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: 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 aktywnego metabolitu pośredniego

(N-acetylo-benzochinoiminy), który w normalnych warunkach jest szybko sprzęgany ze zredukowanym glutationem i wydalany w moczu po procesie sprzęgania z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak w przypadku ostrego przedawkowania ilość tego metabolitu wzrasta.

Wydalenie

Tramadol i jego metabolity są wydalone 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 jest wydalany głównie z moczem w postaci glukuronidów i siarazanów. 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 przedklinicznych odnośnie produktu złożonego (tramadol i paracetamol) w celu określenia jego działania rakotwórczego lub mutagennego czy wpływu na płodność.

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

Wykazano, że połączenie tramadolu/paracetamolu wywierało 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 objawiało 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 mc. u samców szczurów i 75 mg/kg mc. u samic szczurów.

Szeroko zakrojone 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 potencjału onkogenego paracetamolu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli(winylowego) (*Kollicoat IR*)
Skrobia żelowana kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna 101
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hydroksypropyloceluloza (Hyproloza)
Celuloza mikrokrystaliczna 102
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry II Beige 85F97409:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3 350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu pojemnika produkt pozostaje przydatny do użycia przez 50 dni, jeśli przechowywany jest w temperaturze 15°C-30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku zawierające 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 i 90 tabletek.
Pojemnik z HDPE z wieczkiem z PP, zawierający 10 tabletek.
Pojemnik z HDPE z wieczkiem z PP, zawierający 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 lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18206

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.05.2011 r.

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

15.07.2014 r.