

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rampar, 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.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 2,651 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnożółta, podłużna tabletki powlekana w wytłoczonym „P/T” po jednej stronie i „M” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rampar jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Stosowanie produktu leczniczego Rampar należy ograniczyć do leczenia pacjentów z umiarkowanym i silnym bólem, który wymaga zastosowania tramadolu chlorowodorku w skojarzeniu z paracetamolem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Rampar należy ograniczyć do pacjentów z bólem umiarkowanym do silnego, który wymaga zastosowania tramadolu chlorowodorku w skojarzeniu z paracetamolem.

Dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy stosować najmniejszą skuteczną przeciwbólowo dawkę leku.

Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej wynoszącej 8 tabletek, (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu). Przerwa między dawkami nie powinna być krótsza niż 6 godzin.

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu leczniczego Rampar, co odpowiada 75 mg tramadolu i 650 mg paracetamolu. W razie konieczności można przyjąć dodatkową dawkę, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Przerwa między dawkami nie powinna być krótsza niż 6 godzin.

Produktu leczniczego Rampar w żadnych okolicznościach 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 leczniczego Rampar, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu oceny konieczności dalszego leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów do 75 lat bez klinicznie objawowej niewydolności wątroby lub nerek, nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat czas wydalania może być wydłużony. Dlatego, jeśli jest to konieczne, odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami mogą być wydłużone, zgodnie z potrzebami pacjenta.

Niewydolność nerek / hemodializa

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie tramadolu jest opóźnione. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rampar u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).

Niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby wydalanie tramadolu jest wydłużone. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość paracetamolu nie należy stosować produktu leczniczego Rampar u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

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 substancje pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Jednoczesne leczenie inhibitorami MAO lub w ciągu dwóch tygodni po przerwaniu leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność 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 powyżej 12 lat nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol 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 chlorowodorek bez zaleceń lekarza.

- Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/mm).
- Nie należy stosować produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Niebezpieczeństwo przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. W przypadkach umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol w przypadkach ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadol nie jest wskazany do leczenia zastępczego u pacjentów uzależnionych od opioidów. Tramadol, pomimo, że jest agonistą receptorów opioidowych, nie usuwa objawów z odstawienia morfiny.
- 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, zgłaszano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką lub pacjenci podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem złożonym zawierającym tramadol i paracetamol 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 opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Tolerancja na lek oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne 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 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.
- Przedawkowanie paracetamolu może powodować toksyczne uszkodzenie 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).
- 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.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z:

- Nieselektywnymi inhibitorami MAO
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nasilone pocenie, drżenie, stan splątania a nawet śpiączka.
- Selektwnymi inhibitorami MAO typu A
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nasilone pocenie, drżenie, stan splątania a nawet śpiączka.
- Selektwnymi inhibitorami MAO typu B
Objawy pobudzenia ośrodkowego podobne do zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nasilone pocenie, drżenie, stan splątania a nawet śpiączka.

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

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z:

- Alkoholem
Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.
Zmniejsza czujność, może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.
Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.
- Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów
Ryzyko zmniejszenia skuteczności i czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w osoczu.
 - Opioidowymi lekami przeciwbólowymi 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 wywoływać drgawki i nasilać działanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol) wywołujących drgawki.
- Jednoczesne zastosowanie terapeutyczne tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), tryptanów, inhibitorów MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i mirtazapiny może powodować zespół serotoninowy. Wystąpienie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, gdy obserwowany jest jeden z poniższych:
 - mimowolne skurcze;
 - indukowane lub oczne skurcze z pobudzeniem lub obfitym poceniem;
 - drżenie i wzmożenie odruchów;
 - wzmożone napięcie i temperatura ciała > 38 ° C oraz indukowane lub oczne skurcze.

Odstawienie leków serotonergicznych zwykle przynosi szybką poprawę. 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 (np. fenobarbital), benzodiazepiny, inne leki przeciwłękowe, leki nasenne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki (leki przeciwpyszotyczne), leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.
Leki te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Osłabienie czujności może wpłynąć na zwiększenie zagrożenia związanego z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.
- Ze względów medycznych, podczas jednoczesnego stosowania produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol ze związkami takimi jak warfaryna (antagoniści witaminy K) należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o zwiększeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).
- Inne leki, 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 jest nieznane.
- 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 produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol jest produktem złożonym, zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu:

Duża ilość danych dotyczących stosowania paracetamolu u kobiet w ciąży nie wykazała występowania wad wrodzonych zarówno u płodów, jak i u noworodków. Paracetamol może być stosowany w okresie ciąży o ile jest to klinicznie potrzebne. Powinien być on jednak stosowany w najniższej skutecznej dawce, przez jak najkrótszy czas i z jak najrzadszą częstotliwością.

Dane dotyczące tramadolu:

Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, tramadolu nie należy stosować w okresie ciąży. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśnia macicy. Może powodować zmiany częstości oddechów u noworodka, zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe leczenie w okresie ciąży może spowodować objawy z odstawienia u noworodka po porodzie, wynikające z uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol jest produktem złożonym, zawierającym tramadol, nie powinien być przyjmowany w okresie karmienia piersią.

Dane dotyczące paracetamolu:

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

Dane dotyczące tramadolu:

Tramadol i jego metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Niemowlę może spożyć z mlekiem około 0,1% dawki zastosowanej przez matkę. Tramadolu nie należy przyjmować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Wyniki badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują na to, by tramadol wywierał wpływ na płodność.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu połączenia tramadolu i paracetamolu na płodność.

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

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

W celu określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następujące określenia:

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 ($< 1/10\ 000$)

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

<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
Nieznana:	hipoglikemia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Często:	stan splątania, zmienność nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu
Niezbyt często:	depresja, omamy, koszmary senne
Rzadko:	majaczenie, uzależnienie od leku
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Bardzo często:	zawroty głowy, senność
Często:	bóle głowy, drżenie
Niezbyt często:	mimowolne skurcze mięśni, parestezje, niepamięć
Rzadko:	atakksja, drgawki, omdlenia, zaburzenia mowy
<u>Zaburzenia oka</u>	

Rzadko:	nieostre widzenie, zwężenie źrenic, rozszerzenie źrenic
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	
Niezbyt często:	szумы uszne
<u>Zaburzenia serca</u>	
Niezbyt często:	kołatanie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca
<u>Zaburzenia naczyńiowe</u>	
Niezbyt często:	nadciśnienie tętnicze
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Niezbyt często:	duszność, uderzenia gorąca
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Bardzo często:	nudności
Często:	wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia
Niezbyt często:	zaburzenia połykania, smoliste stolce
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Często:	Nasilone pocenie, świąd
Niezbyt często:	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Niezbyt często:	albuminuria, zaburzenia oddawania moczu (trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu)
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Niezbyt często:	dreszcze, ból w klatce piersiowej
<u>Badania diagnostyczne</u>	
Niezbyt często:	zwiększenie aktywności aminotransferaz

<u>Badania po wprowadzeniu produktu do obrotu</u>	
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko:	uzależnienie od leku

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

Tramadol

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Nieznana:	W obserwacjach po wprowadzeniu tramadolu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki zaburzeń w działaniu warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Rzadko:	reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
Rzadko:	zmiany apetytu
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Bardzo rzadko	Następujące objawy zaobserwowano po nagłym odstawieniu tramadolu: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szумы uszne i nietypowe objawy ze strony centralnego układu nerwowego.
Nieznana:	Mogą wystąpić inne objawy z odstawienia, podobne do tych występujących po odstawieniu opioidów : pobudzenie, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drzenie, objawy żołądkowo-jelitowe. Po podaniu tramadolu mogą wystąpić jako działania niepożądane zaburzenia psychiczne, z indywidualnymi różnicami w intensywności i rodzaju (w zależności od

	osobowości i czasu trwania leczenia). Mogą one obejmować: zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zahamowanie, sporadycznie zwiększenie) i zmiany zdolności poznawczych i czucia (np. trudności w podejmowaniu decyzji, zaburzenia postrzegania).
<u>Zaburzenia serca</u>	
Nieznana:	niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, upadek
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Rzadko:	depresja oddechowa
Nieznana:	Obserwowano przypadki nasilenia astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Rzadko:	osłabienie ruchowe

Paracetamol

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Nieznana:	Obserwowano zmiany w morfologii krwi, w tym trombocytopenię i agranulocytozę, jednak niekoniecznie były one związane przyczynowo z paracetamolem. Kilka doniesień sugerowało, że paracetamol podawany związkami takimi jak warfaryna może spowodować hipoprotrombinemię. W innych badaniach nie stwierdzono zmian czasu protrombinowego.
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Rzadko:	Może wystąpić nadwrażliwość, w tym wysypka skórna.
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Bardzo rzadko:	Rzadko odnotowywano występowanie poważnych 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, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol jest produktem złożonym z substancji czynnych. W przypadku przedawkowania objawy mogą obejmować objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolem lub paracetamolem lub obu tych substancji czynnych.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Przed wszystkim, po przedawkowaniu tramadolu należy się spodziewać objawów podobnych do tych, które obserwowane są w przypadku innych ośrodkowo działających leków przeciwbólowych (opiodowe leki przeciwbólowe). 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 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 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 przez podrażnienie (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 wydalany z osocza w znikomym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. W związku z tym, leczenie ostrego przedawkowania produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest celowe.

Natychmiastowe leczenie ma istotne znaczenie w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. Pomimo braku znaczących wczesnych objawów, pacjenta należy natychmiast skierować do szpitala w celu podjęcia odpowiedniego leczenia. U osób dorosłych lub młodzieży, które przyjęły 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 po przedawkowaniu. 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 ciężkie zatrucie. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólne, inne opioidy; tramadol, produkty złożone, kod ATC: N02A X52.

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

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

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być stosowany zgodnie ze wskazaniami lekarza.

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

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych u zdrowych ochotników, którym podano produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol w dawkach pojedynczych i wielokrotnie, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych w stosunku do parametrów obserwowanych po podaniu każdej osobno.

Wchłanianie

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

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

Doustne stosowanie produktu złożonego zawierającego tramadol i 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 podawany z posiłkami lub bez posiłków.

Dystrybucja

Tramadol posiada duże 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 (katalizowanej przez 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 przeciwbólowe i silniejsze działanie niż związek macierzysty. Stężenia M1 w osoczu są kilkakrotnie mniejsze niż tramadolu i istnieje małe prawdopodobieństwo, aby wpływ na działanie kliniczne zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwu 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 P 450 do czynnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-beznochinoimina), który w prawidłowych warunkach, jest szybko sprzężany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak w przypadku ciężkiego przedawkowania, 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 dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci glukuronidów i siarczanów. 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 produktu złożonego (tramadol z paracetamolem) w celu określenia jego działania rakotwórczego lub mutagennego czy wpływu na płodność.

U szczurów, którym podano drogą doustną produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol nie obserwowano związanego z tym działania teratogenego.

Wykazano, że połączenie produktu złożonego zawierającego tramadol i paracetamol wywierało działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód u ciężarnych samic szczurów, którym podano dawki toksyczne (50/434 mg/kg produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol), czyli, 8,3 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogenego. Działanie embriotoksyczne i uszkodzające 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 produkt złożony zawierający tramadol i 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 obserwowano żadnego działania na płodność samców i samic.

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 działania onkogennego 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:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K-29/32
Krospowidon
Kwas stearynowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 6 cP
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 300
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 4000
Hypromeloza 15 cP
Hypromeloza 3 cP
Hypromeloza 50 cP

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

Butelki: zużyć w ciągu 100 dni od otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci i zabezpieczeniem gwarancyjnym, zawierające 100 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE z zakrętką z polipropylenu (PP) z zabezpieczeniem gwarancyjnym, zawierające 500 tabletek powlekanych (opakowanie z dozownikiem).

Butelka HDPE może być albo umieszczona w pudełku kartonowym albo dostarczane bez opakowania w zależności od wymagań rynku.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym zawierające 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 200 tabletek powlekanych w blistrach.

Blistry perforowane jednostkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym zawierające 20 x 1 i 60 x 1 tabletek powlekanych w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL
Wielka Brytania

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

21802

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

17/04/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2015