

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paratram, 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.

Jasnożółta, podłużna, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Paratram jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Stosowanie produktu leczniczego Paratram należy ograniczyć do leczenia pacjentów z bólem umiarkowanym i silnym, który nie ustępuje po podaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym i wymaga zastosowania tramadolu chlorowodorku w skojarzeniu z paracetamolem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie produktu Paratram należy ograniczyć do pacjentów, u których umiarkowany do silnego ból jest uznawany za wymagający zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem.

Dawkę należy ustalić w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz wrażliwości każdego pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną przeciwbólowo dawkę. Nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg chlorowodorku tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Przerwa między dawkami nie powinna być krótsza niż 6 godzin.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu leczniczego Paratram (równoważne 75 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg paracetamolu). W razie potrzeby można przyjąć dodatkowe dawki, nie przyjmując w ciągu doby więcej niż 8 tabletek powlekanych (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu).

Przerwa między dawkami nie powinna być krótsza niż 6 godzin.

Produktu leczniczego Paratram nie należy pod żadnym warunkiem stosować dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4).

Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość choroby, niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Paratram, wówczas należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu oceny konieczności dalszego leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku do 75 lat niemających klinicznych objawów niewydolności wątroby lub nerek, zwykle nie ma potrzeby dostosowania dawki. U pacjentów w podeszłym wieku okres wydalania może być wydłużony. Dlatego jeżeli jest to konieczne, należy uważnie rozważyć, w zależności od potrzeb pacjenta, możliwość wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ze względu na obecność paracetamolu produktu leczniczego Paratram nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

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

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 na którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego (patrz punkt 6.1).
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Jednoczesne leczenie inhibitorami monoooksydazy (MAO) lub w ciągu dwóch tygodni po przerwaniu leczenia nimi (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Padaczka nie poddająca się leczeniu w wystarczającym stopniu (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

- U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych nie należy stosować maksymalnej dawki większej niż 8 tabletek produktu leczniczego Paratram na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy ostrzec pacjentów, aby nie przyjmowali dawki

- większej niż zalecona i nie stosowali jednocześnie innych produktów zawierających paracetamol (w tym produktów sprzedawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodork bez zaleceń lekarza.
- Nie zaleca się stosowania tramadolu z paracetamolem u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/mm).
 - Nie należy stosować tramadolu z paracetamolem 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 należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.
 - Nie zaleca się stosowania tramadolu z paracetamolem w przypadkach ciężkiej niewydolności oddechowej.
 - Tramadolu nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów. Tramadol, pomimo, że jest agonistą receptorów opioidowych, nie usuwa objawów odstawienia morfiny.
 - U pacjentów podatnych na wystąpienie drgawek leczonych tramadolu chlorowodorkiem przyjmujących jednocześnie 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 tramadolem 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 chlorowodorku 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:

Rozwój tolerancji i uzależnienie fizyczne i / lub psychiczne mogą wystąpić, nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych. Potrzeba kliniczna leczenia przeciwbólowego powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów oraz u pacjentów z historią nadużywania lub uzależnienia od narkotyków leczenie powinno być stosowane tylko przez krótki okres i pod nadzorem lekarza.

Tramadol z paracetamolem 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.

Przedawkowanie paracetamolu może powodować toksyczne uszkodzenie wątroby u niektórych pacjentów.

Objawy z odstawienia, podobne do tych występujących podczas odstawienia opioidów, mogą wystąpić nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych w krótkotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.8). Można uniknąć objawów z odstawienia poprzez stopniowe zmniejszanie dawki przed odstawieniem leczenia, zwłaszcza po długim okresie stosowania. Odnotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu odnotowano, że tramadolu chlorowodork stosowany podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasilił wspomnienia śródoperacyjne. 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 jest przeciwwskazane z:

- Niselektywnymi inhibitorami MAO
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.
- Selektwnymi inhibitorami MAO typu A
Poprzez ekstrapolację z niselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.
- Selektwnymi inhibitorami MAO typu B
Objawy pobudzenia ośrodkowego podobne do zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane z:

- Alkoholem
Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.
Obniżona 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 osłabienia siły i skrócenia czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w osoczu.
- Opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

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

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia:

- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i adrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotonergicznych, 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 serotoninową toksyczość.
Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli zaobserwowano u pacjenta jeden z poniższych zespołów objawów:
 - spontaniczny klonus,
 - indukowany lub oczny klonus, z pobudzeniem lub obfitym poceniem się,
 - drżenie i wzmożenie odruchów,
 - wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ oraz indukowany lub oczny klonus.Zaprzestanie stosowania leków serotonergicznych zazwyczaj 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), barbituraty, benzodiazepiny, inne leki przeciwłękowe, nasenne, przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.

Te produkty lecznicze mogą nasilać hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na czujność może powodować, że niebezpieczne jest prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

- W uzasadnionych przypadkach w czasie jednoczesnego stosowania tramadolu z paracetamolem z lekami z grupy warfaryny 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 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 dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃-ondansetronu wykazano zwiększenie zapotrzebowania na tramadolu chlorowoderek u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ tramadol z paracetamolem jest produktem złożonym, zawierającym tramadolu chlorowoderek, nie należy stosować w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu:

Dane otrzymane z dużej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że paracetamol nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka.

Paracetamol może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny, jednak należy stosować najniższą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas, oraz z jak najmniejszą częstotliwością.

Dane dotyczące tramadolu chlorowodorku:

Nie należy stosować chlorowodorku tramadolu w okresie ciąży, ponieważ brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania u kobiet ciężarnych. Tramadolu chlorowoderek 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, w wyniku habituacji.

Karmienie piersią

Ponieważ tramadol z paracetamolem jest produktem złożonym, zawierającym tramadolu chlorowoderek, nie powinien być przyjmowany 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:

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

Płodność

Doświadczenie po wprowadzeniu tramadolu do obrotu nie wskazuje na jego wpływ na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały działania tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność 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 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>	
<u>Nieznana:</u>	<u>hipoglikemia</u>
<u>Zaburzenia psychiczne:</u>	
Często:	splątanie, zmienność nastrojów (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu
Niezbyt często:	depresja, omamy, koszmary senne
Rzadko:	uzależnienie od leku, delirium
<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 źrenicy, rozszerzenie źrenicy
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	
Niezbyt często:	szumy uszne
<u>Zaburzenia serca:</u>	

Niezbyt często:	kołatanie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Niezbyt często:	nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</u>	
Niezbyt często:	duszność
<u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u>	
Bardzo często:	nudności
Często:	wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia
Niezbyt często:	zaburzenia przelknięcia, smoliste stolce
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u>	
Często:	nadmierna potliwość, świąd
Niezbyt często:	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</u>	
Niezbyt często:	albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu lub zaleganie moczu)
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</u>	
Niezbyt często:	dreszcze, bóle w klatce piersiowej.
<u>Badania diagnostyczne</u>	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz

<u>Badania po wprowadzeniu produktu do obrotu</u>	
<u>Zaburzenia psychiczne:</u>	
Bardzo rzadko:	nadużywanie produktu

Mimo, iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, ale znany jest ich związek ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu:

Tramadol

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Nieznana:	Doświadczenia po wprowadzeniu tramadolu do obrotu wykazały rzadkie zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Rzadko:	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świsły wydechowe, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
Rzadko:	zmiany apetytu
<u>Zaburzenia psychiczne:</u>	
Bardzo rzadko:	W przypadku nagłego odstawienia tramadolu obserwowano następujące objawy: ataki paniki, silne stany lękowe, omamy, parestezje, szумы uszne i nietypowe objawy ze strony układu nerwowego.
Nieznana:	Mogą wystąpić inne objawy reakcji z odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opioidów: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Po zastosowaniu tramadolu mogą wystąpić inne psychiczne skutki uboczne, z indywidualnymi różnicami w natężeniu i charakterze (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Mogą to być: zmiany nastroju (zazwyczaj euforia, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zwykle zahamowanie,

	czasami zwiększenie), oraz zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania).
<u>Zaburzenia serca:</u>	
Nieznana:	Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</u>	
Rzadko:	Depresja oddechowa.
Nieznana:	Obserwowano zaostrzenie astmy, ale nie ustalono związku przyczynowego z lekiem.
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Rzadko:	Oslabienie ruchowe.

Paracetamol

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Nieznana:	Obserwowano zmiany w składzie krwi, w tym trombocytopenię i agranulocytozę, które niekoniecznie jednak były przyczynowo związane 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.
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Rzadko:	Może wystąpić nadwrażliwość, w tym wysypka.
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Bardzo rzadko:	Bardzo 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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Paratram jest produktem leczniczym złożonym z dwu substancji czynnych: tramadolu i paracetamolu. W przypadku przedawkowania objawy mogą obejmować objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolu chlorowodorkiem lub paracetamolem lub obu tych substancji czynnych.

Objawy przedawkowania tramadolu chlorowodorku:

W zasadzie, 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: bladłość, 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, 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;
- podtrzymać czynność układu oddechowego i krążenia;
- przed rozpoczęciem leczenia, należy pobrać krew możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu chlorowodoru 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 diazepamu.
- Tramadolu chlorowodorek jest wydalany z osocza w znikomym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. W związku z tym, leczenie ostrego przedawkowania tramadolu i 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 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 (za pomocą nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny (NAC) która może mieć korzystne działanie do co najmniej 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, odtrutkę w postaci NAC, możliwie jak najszybciej, należy podać doustnie lub dożylnie, jeśli to możliwe w ciągu 8 godzin od zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, neselektywnym 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 leczniczy Paratram 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 tramadolu z paracetamolem (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 osiągane 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 jednorazowych i wielokrotnych, nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie 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 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 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 tramadolu z paracetamolem 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 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 ustrojowych 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: 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 aktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-beznochoimina), który w normalnych warunkach, jest szybko unieczynniany przez zredukowany glutation i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak w przypadku ciężkiego przedawkowania, ilość tego metabolitu wzrasta.

Wydalanie

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 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 badań przedklinicznych 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 z paracetamolem wywierało działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód u ciężarnych samic szczurów, którym podano dawki toksyczne dla matek (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. Tramadol nie wpływa 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 znaczących efektów onkogennych paracetamolu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry yellow 03K82345 o składzie: Hypromeloza 6 cP, Tytanu dwutlenek (E 171), Triacetyna, Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 i 100 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

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

MYLAN S.A.S
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

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

20081

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2016