

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azemdol, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg paracetamolu.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Substancje pomocnicze: jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,09 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, składające się z warstwy o natychmiastowym uwalnianiu (jasno-brzoskwiniowa) i warstwy o przedłużonym uwalnianiu (biała lub w kolorze złamanej bieli).

Tabletki mają wytłoczony napis „DDS 082” na powierzchni jasno-brzoskwiniowej warstwy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Azemdol, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest wskazany do objawowego leczenia umiarkowanego i ciężkiego bólu u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Stosowanie produktu leczniczego Azemdol powinno być ograniczone do pacjentów, u których umiarkowany lub silny ból wymaga skojarzonego zastosowania tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

Stosowanie produktu leczniczego Azemdol powinno być ograniczone do pacjentów, u których umiarkowany lub silny ból wymaga skojarzonego zastosowania tramadolu i paracetamolu.

Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i reakcji pacjenta.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Azemdol to jedna lub dwie tabletki (odpowiadające 75 mg lub 150 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg lub 1300 mg paracetamolu).

W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, jednak nie więcej niż 4 tabletki (odpowiadające 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być krótszy niż 12 godzin.

Produktu leczniczego Azemdol nie należy pod żadnym pozorem stosować dłużej niż to jest bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli wymagane jest wielokrotne lub długotrwałe podawanie produktu leczniczego Azemdol ze względu na charakter i nasilenie choroby, należy wówczas prowadzić staranne i regularne monitorowanie pacjenta (wraz z przerwami w leczeniu, jeśli będzie to możliwe), aby ocenić konieczność kontynuowania terapii.

Dzieci (w wieku poniżej 12 lat)

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (do 75 lat) bez jawnej klinicznie niewydolności wątroby lub nerek można stosować zwykle zalecane dawki. U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) eliminacja leku może być przedłużona. Z tego względu, w razie potrzeby, należy wydłużyć przerwę **pomiedzy kolejnymi dawkami** stosowanie do potrzeb danego pacjenta. W tej populacji należy monitorować dawkowanie.

Niewydolność nerek

Ze względu na zawartość tramadolu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Azemdol u pacjentów z ciężką (klirens kreatyniny <10 ml/min) lub umiarkowaną (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) niewydolnością nerek. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek, jeśli możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem, można ostrożnie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. Zaleca się ściśle monitorowanie stanu pacjenta.

Tramadol jest usuwany z organizmu podczas hemodializy lub hemofiltracji bardzo wolno, dlatego zwykle nie ma potrzeby jego podawania po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego.

Niewydolność wątroby

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Azemdol u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Azemdol jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Azemdol u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Jeśli w tej grupie pacjentów potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko, należy ostrożnie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. Należy prowadzić regularną kontrolę stanu tych pacjentów w celu oceny, czy właściwe jest kontynuowanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Nie wolno ich łamać ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, analgetykami o działaniu ośrodkowym, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Produktu leczniczego Azemdol nie wolno podawać pacjentom stosującym inhibitory monoaminoooksydazy ani przed upływem dwóch tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka niedostatecznie kontrolowana lekami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

- Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 4 tabletek produktu leczniczego Azemdol u osób dorosłych. Aby uniknąć przypadkowego przedawkowania, należy polecić pacjentom, aby nie

przekraczali zalecaną dawkę i nie stosowali jednocześnie innego produktu zawierającego paracetamol (w tym dostępnego bez recepty) ani tramadolu chlorowodoru bez zalecenia lekarza.

- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Azemdol u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie produktu leczniczego Azemdol jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Azemdol u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Jeśli w tej grupie pacjentów potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko, należy ostrożnie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. Należy prowadzić regularną kontrolę stanu tych pacjentów w celu oceny, czy właściwe jest kontynuowanie leczenia. Niebezpieczeństwa wynikające z przedawkowania paracetamolu są większe u pacjentów z poalkoholową chorobą wątroby bez marskości.
- Produkt leczniczy Azemdol nie jest zalecany w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadol nie jest odpowiednim substytutem u pacjentów uzależnionych od opiodów. Pomimo, że tramadol jest antagonistą receptorów opioidowych, nie łagodzi on objawów wynikających z odstawienia morfiny.
- U pacjentów ze skłonnością do drgawek przyjmujących tramadol lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy, zwłaszcza selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, analgetyki o działaniu ośrodkowym lub środki miejscowo znieczulające, obserwowano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką kontrolowaną lekami lub pacjenci ze skłonnością do drgawek powinni stosować produkt leczniczy Azemdol wyłącznie wtedy, jeśli istnieją uzasadnione ku temu okoliczności. U pacjentów stosujących tramadol w zalecanych dawkach zaobserwowano występowanie drgawek. Ryzyko to może być zwiększone, gdy przyjmowane dawki tramadolu będą przekraczać górną granicę zalecanej dawki.
- Nie zaleca się skojarzonego stosowania agonistów-antagonistów receptorów opioidowych (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Produkt leczniczy Azemdol należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opiodów, pacjentów z urazem czaszkowym, pacjentów ze skłonnością do drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, w stanie pobudzenia o niewyjaśnionej etiologii, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub czynności oddechowej lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

Przedawkowanie paracetamolu może u niektórych pacjentów powodować toksyczne uszkodzenie wątroby.

Przy stosowaniu dawek terapeutycznych tramadol może wywoływać objawy odstawienne. Odnotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

Mogą pojawić się objawy reakcji odstawienne podobne do objawów występujących po odstawieniu opiatów (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu stosowanie tramadolu w trakcie znieczulenia ogólnego enfluranem i tlenkiem azotu powodowało nasilenie wspomnień śródoperacyjnych. Do czasu wyjaśnienia powyższego działania należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

Produkt leczniczy Azemdol zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania:

- Nieselektywne inhibitory MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninergicznego: 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
Ośrodkowe objawy pobudzenia sugerujące wystąpienie zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.
W razie wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO, konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania:

- Alkoholu
Alkohol zwiększa działanie sedatywne analgetyków opioidowych.
Wpływ na szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.
Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.
- Karbamazepiny i innych aktywatorów enzymatycznych
Możliwość osłabienia siły i czasu działania tramadolu ze względu na zmniejszenie jego stężenia w osoczu.
- Opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- W izolowanych przypadkach zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego w związku czasowym ze stosowaniem tramadolu w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. SSRIs) i tryptany.
Do objawów zespołu serotoninowego mogą należeć np. splątanie, pobudzenie, gorączka, potliwość, ataksja, hiperrefleksja, drgawki kloniczne mięśni i biegunka.
- Innych pochodnych opioidów (w tym leków przeciwkaszlowych i stosowanych w leczeniu uzależnienia), benzodiazepin i barbituranów ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, która w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.
- Innych leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki anksjolityczne, leki hipotonizujące, przeciwdepresyjne leki uspokajające, antyhistaminowe leki uspokajające, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, talidomid i baklofen. Leki te mogą powodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na szybkość reakcji może stwarzać zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.
- Ze względów medycznych, należy okresowo oznaczać czas protrombinowy podczas podawania produktu leczniczego Azemdol jednocześnie z lekami z grupy warfaryny ze względu na doniesienia o zwiększaniu wartości wskaźnika INR.
- Innych leków o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takich jak ketokonazol i erytromycyna, które mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

- Produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy, takich jak bupropion, leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki. Równoczesne stosowanie tramadolu z tymi lekami może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Szybkość wchłaniania paracetamolu może być zwiększana przez metoklopramid lub domperidon a zmniejszana przez cholestyraminę.
- W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego zastosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃ - ondansetronu, wykazano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ produkt leczniczy Azemdol jest produktem zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych w tym tramadol, jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

- Dane dotyczące paracetamolu

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

- Dane dotyczące tramadolu

Nie należy stosować tramadolu w trakcie ciąży ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania w tym okresie. Tramadol podawany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływał na kurczliwość macicy. U noworodków lek może powodować zmiany w częstotliwości oddechów, które są zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe stosowanie w trakcie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka po porodzie wynikającego z uzależnienia.

Laktacja

Ponieważ produkt leczniczy Azemdol jest produktem zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych w tym tramadol, jego stosowanie w okresie laktacji jest przeciwwskazane.

- Dane dotyczące paracetamolu

Paracetamol wydzielany jest z mlekiem kobiet, ale w nieistotnych klinicznie ilościach. 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 małych ilościach do mleka kobiet. Niemowlę może spożyć około 0,1% dawki przyjętej przez matkę. Nie należy stosować tramadolu podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych leków działających depresyjnie na OUN. Jeśli do tego dojdzie, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie badań klinicznych, w których w skojarzeniu stosowano paracetamol z tramadolem, należą nudności, zawroty głowy i senność, które obserwowano u ponad 10 % pacjentów.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

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

Zaburzenia psychiczne:

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

Monitoring po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

- Bardzo rzadko: nadużywanie

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia oka:

- Rzadko: nieostre widzenie

Zaburzenia serca:

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

Zaburzenia naczyniowe:

- Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- Niezbyt często: dreszcze, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej

Nie można wykluczyć występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu, chociaż nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych:

Tramadol

- Hipotonia ortostatyczna, bradykardia, zapaść.
- Obserwacje dokonane po wprowadzeniu do obrotu tramadolu wykazały rzadkie przypadki jego wpływu na działanie warfaryny, w tym na wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki: reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świsty, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja.

- Rzadkie przypadki: zmiany apetytu, osłabienie mięśniowe i depresja oddechowa.
- Po podaniu tramadolu mogą pojawić się zaburzenia psychiczne, które różnią się nasileniem i rodzajem u poszczególnych osób (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Obejmują one zmiany nastroju (zazwyczaj euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie nasilenie) i zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- Obserwowano nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Mogą pojawić się następujące objawy zespołu odstawiennego, podobne do objawów występujących po odstawieniu opioidów: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i objawy z przewodu pokarmowego. Inne objawy, które występowały bardzo rzadko po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru obejmują: ataki paniki, nasilony lęk, halucynacje, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Paracetamol rzadko wywołuje działania niepożądane; może jednak wystąpić nadwrażliwość z wysypką skórą. Istnieją doniesienia o powikłaniach hematologicznych, w tym trombocytopenii i agranulocytozie, ale nie musiały one być powiązane przyczynowo ze stosowaniem paracetamolu.
- Dostępnych jest kilka doniesień sugerujących, że paracetamol podawany łącznie z lekami z grupy warfaryny może powodować hipoprotrombinemię. W innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Azemdol jest produktem złożonym z dwóch substancji czynnych.

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznością tramadolu, paracetamolu lub obu tych substancji czynnych jednocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Zasadniczo przy zatruciu tramadolem oczekuje się wystąpienia objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych analgetyków o działaniu ośrodkowym (opioidy). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki oraz depresję oddechową mogącą prowadzić do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie ma szczególne znaczenie w przypadku dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin to błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się od 12 do 48 godzin po przyjęciu leku. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W razie ciężkiego zatrucia może dojść do niewydolności wątroby, prowadząc do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych może rozwinąć się nawet przy braku wykładników ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki. Uszkodzenie wątroby może wystąpić u osób dorosłych po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5-10 g lub więcej. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle dostatecznie wiązane go przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkankami wątroby.

Pomoc doraźna po przedawkowaniu:

- Przetransportować pacjenta natychmiast do specjalistycznego oddziału.
- Utrzymywać czynność układu krążenia i oddechowego.
- Przed rozpoczęciem leczenia możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu należy pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia osoczonego stężenia paracetamolu i tramadolu oraz wykonania testów wątrobowych.
- Próby wątrobowe należy wykonać wyjściowo (przy stwierdzeniu przedawkowania) i następnie powtarzać co 24 godziny. Zwykle obserwuje się zwiększenie aktywności

enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), które normalizuje się po jednym lub dwóch tygodniach.

- Opróżnić żołądek, prowokując u pacjenta wymioty (jeśli jest przytomny) poprzez drażnienie gardła lub wykonując płukanie żołądka.
- Należy wdrożyć środki podtrzymujące, takie jak utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; należy podać nalokson w celu odwrócenia depresji oddechowej; drgawki można opanować podając diazepam.
- Tramadol w znikomym stopniu jest eliminowany z surowicy na drodze hemodializy lub hemofiltracji. Z tego względu leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Azemdol za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednią metodą detoksykacji.

W leczeniu przedawkowania paracetamolu kluczowe znaczenie ma natychmiastowe wdrożenie leczenia. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjentów należy skierować pilnie do szpitala celem objęcia ich natychmiastową opieką medyczną. Każdą osobę dorosłą lub nastoletnią, która przyjęła paracetamol w dawce około 7,5 g lub więcej w ciągu ostatnich 4 godzin lub dziecko, które przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu w ciągu ostatnich 4 godzin należy poddać płukaniu żołądka. Stężenia paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie co najmniej 4 godzin odprzedawkowania, aby możliwe było dokonanie oceny ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby (na podstawie nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny (NAC), które mogą mieć korzystny wpływ w okresie do 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylnie podanie NAC przynosi najlepsze efekty, gdy zostanie rozpoczęte w ciągu 8 godzin od przedawkowania. N-acetylocysteinę należy nadal podawać, jeśli czas od przedawkowania do wystąpienia objawów przekracza 8 godzin i kontynuować przez cały okres leczenia. Leczenie NAC należy rozpocząć natychmiast, gdy podejrzewa się znaczne przedawkowanie. Dostępne muszą być ogólne środki podtrzymujące.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

ANALGETYKI

Tramadol jest analgetykiem opioidowym, który działa na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, niselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy, które przyczyniają się do działania przeciwbólowego, to hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach i nasilenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie powoduje depresji oddechowej. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Działanie na układ krążenia jest zasadniczo niewielkie. Siła działania tramadolu równa jest jednej dziesiątej do jednej szóstej siły działania morfiny.

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

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO produkt leczniczy Zaldiar retard należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie stosowany przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Tramadol prawie całkowicie wchłania się po podaniu doustnym. Średnia całkowita biodostępność pojedynczej dawki 100 mg wynosi około 75%. Po podaniu wielokrotnym biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej produktu leczniczego Azemdol na czczo,

maksymalne stężenie tramadolu w osoczu (296 ± 61 ng/ml) występowało po 5 godzinach a średni okres półtrwania ($t_{1/2z}$) wynosił 6,8 godzin.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Azemdol paracetamol wchłania się prawie całkowicie. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej produktu leczniczego Azemdol na czczo, maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu ($8,9 \pm 2,2$ ng/ml) występowało w ciągu 1 godziny a średni okres półtrwania ($t_{1/2z}$) wynosił 6,1 godziny.

Doustne podanie produktu leczniczego Azemdol z pokarmem nie wpływało istotnie na szczytowe stężenie w osoczu ani na zakres wchłaniania ani tramadolu ani paracetamolu. Produkt leczniczy Azemdol można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja:

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

Paracetamol podlega szerokiej dystrybucji w większości tkanek organizmu z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Względnie niewielka część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm:

Tramadol podlega intensywnemu metabolizmowi po podaniu doustnym. Około 30% przyjętej dawki wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej, podczas gdy 60% przyjętej dawki wydalana jest w postaci metabolitów.

Tramadol metabolizowany jest na drodze O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 podlega dalszemu metabolizmowi na drodze N-demetylacji i sprzężenia z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w osoczu metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólowe silniejsze niż lek macierzysty. Stężenia w surowicy metabolitu M1 są siedmiokrotnie niższe niż tramadolu a jego udział w działaniu klinicznym raczej nie ulega zmianie przy wielokrotnym dawkowaniu.

Paracetamol jest przede wszystkim metabolizowany w wątrobie na drodze dwóch głównych szlaków metabolicznych: glukuronizacji i siarkowania. Ostatni szlak może ulegać szybkiemu wysyceniu przy dawkach przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka frakcja (poniżej 4%) metabolizowana jest przez cytochrom P450 do aktywnej formy przejściowej (N-acetylobenzochinonoiniminy), która w normalnych warunkach stosowania jest szybko usuwana poprzez zredukowany glutation i wydalana z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednakże przy masowym przedawkowaniu ilość tego metabolitu rośnie.

Eliminacja:

Tramadol i jego metabolity eliminowane są głównie przez nerki. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Azemdol okres półtrwania paracetamolu u osób dorosłych wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania paracetamolu jest krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol usuwany jest głównie przez zależne od dawki tworzenie sprzężonych pochodnych glukuronianowych i siarczanowych. Niecałe 9 % paracetamolu wydala się z moczem w niezmienionej postaci. W niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych produktu złożonego (tramadol i paracetamol) mających na celu ocenę jego rakotwórczości, mutagenności oraz wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów, którym doustnie podawano produkt tramadolu z paracetamolem nie obserwowano działania teratogennego.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód złożonego produktu tramadolu z paracetamolem u szczurów, którym podano dawkę działającą toksycznie u ciężarnych samic ($50/434$ mg/kg tramadolu/paracetamolu), czyli 8,3 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u człowieka. Po zastosowaniu tej dawki nie stwierdzono działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód produktu objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i

zwiększeniem liczby nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki powodujące mniej nasiloną toksyczność u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadolu/paracetamolu) nie wpływały szkodliwie na zarodek ani płód.

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

W badaniach karcynogenności nie wykazano ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach, którym podawano tramadol, wykazały występowanie przy bardzo wysokich dawkach wpływu na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków, związaną z toksycznym działaniem na matkę. Nie stwierdzono wpływu na płodność i rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność szczurów, którym podano doustnie tramadol w dawkach do 50 mg/kg mc. u samców i do 75 mg/kg mc. u samic.

Obszerne badania wykazały, że paracetamol w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych) nie powodował istotnego ryzyka genotoksyczności.

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały dowodów na istotne działanie rakotwórcze paracetamolu przy dawkach nietoksycznych dla wątroby.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokryształiczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu stearylofumaran

Żółcień pomarańczowa (E110)

Skrobia kukurydziana modyfikowana

Kopowidon

Hypromeloza 100 cP

Otoczka Opadry II Clear 57U19280 o składzie:

Polidekstroza

Hypromeloza 15 cP

Hypromeloza 5 cP

Talk

Maltodekstryna

Trójglicerydy o średniej długości łańcucha

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PE/PCTFE (Aclar)/Aluminium w tekturowym pudełku (zawierające 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

Pojemnik z HDPE (polietylenu o wysokiej gęstości) z zamknięciem z PP (polipropylenu), zawierające po 60 lub 180 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Labopharm Europe Limited
5 The Seapoint Building, 44 Clontarf Road, Dublin 3
Irlandia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO