

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZALDIAR (37,5 mg + 325 mg), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera jako substancje czynne:

Chlorowodorek tramadolu (*Tramadoli hydrochloridum*)..... 37,50 mg

Paracetamol (*Paracetamolum*) 325,00 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Stosowanie produktu leczniczego Zaldiar należy ograniczyć do pacjentów, u których jako leczenie umiarkowanego do ciężkiego bólu jest rozważane równoczesne stosowanie tramadolu i paracetamolu (patrz też punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat!

Stosowanie produktu leczniczego Zaldiar należy ograniczyć do pacjentów, u których jako leczenie umiarkowanego do ciężkiego bólu jest rozważane równoczesne stosowanie tramadolu i paracetamolu.

Dawkę ustala się w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta na ból.

Zaleca się rozpocząć leczenie od dawki 2 tabletek. W razie konieczności dalszego stosowania

preparatu dawka dobową nie powinna wynosić więcej niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu).

Preparat należy przyjmować nie częściej niż co 6 godzin.

Preparatu w żadnych okolicznościach nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także 4.4). Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia niezbędne jest jego długotrwałe stosowanie, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (również w okresie przerw w stosowaniu), w celu weryfikacji konieczności dalszego stosowania.

Dzieci

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku

Mogą być stosowane zwykłe dawki, choć u ochotników w wieku powyżej 75 lat po doustnych dawkach tramadolu obserwowano wydłużenie okresu jego półtrwania o 17%. Ze względu na zawartość tramadolu, u osób w wieku powyżej 75 lat zaleca się stosowanie kolejnych dawek nie częściej niż co 6 godzin.

Niewydolność nerek

Ze względu na zawartość tramadolu stosowanie preparatu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 30 ml/min), należy dwukrotnie wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami (przyjmować co 12 godzin). Stosowanie tramadolu jako środka przeciwbólowego po zabiegu dializy nie jest zwykle konieczne, gdyż za pomocą hemodializy i hemofiltracji tramadol jest usuwany z organizmu bardzo powoli.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie preparatu jest przeciwwskazane (patrz

punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć ostrożne jego stosowanie, pod warunkiem wydłużenia odstępów pomiędzy poszczególnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania:

Stosowanie doustne.

Tabletki należy przyjmować w całości, popijając płynem. Tabletek nie należy dzielić ani rozgryzać.

4.3. Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu (patrz punkt 6. 1.),
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi,
- stosowanie u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie preparatem Zaldiar zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5.),
- ciężka niewydolność wątroby,
- padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4.)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat nie należy stosować dawki większej niż 8 tabletek na dobę. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania przed zastosowaniem preparatu należy sprawdzić czy inne ewentualnie przyjmowane jednocześnie leki nie zawierają paracetamolu (również wydawane bez recepty i porady lekarza) lub tramadolu!
- Nie zaleca się stosowania preparatu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- Przeciwwskazane jest stosowanie preparatu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz 4.3.). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. W przypadkach umiarkowanego uszkodzenia wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami.

- Nie zaleca się stosowania preparatu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.
- Preparatu nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów, gdyż mimo że tramadol, wchodzący w skład preparatu jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów odstawiennych.
- U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano występowanie drgawek. Prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek jest większe u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek, np. przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie: z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne, neuroleptyki, ośrodkowo i miejscowo działające leki przeciwbólowe. Pacjenci z padaczką lub drgawkami w wywiadzie oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego mogą być leczone preparatem Zaldiar wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Ryzyko wystąpienia drgawek jest większe, jeżeli tramadol jest stosowany w dawce większej niż maksymalna.
- Nie jest zalecane równoczesne stosowanie leków o działaniu agonistyczno-antagonistycznym, np. nalbufiny, buprenorfiny, pentazocyny (patrz punkt 4.5.)

Środki ostrożności

Preparat Zaldiar powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, podatnych do występowania drgawek, zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddechowymi, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

Przedawkowanie paracetamolu może spowodować u niektórych pacjentów uszkodzenie toksyczne wątroby.

Po stosowaniu dawek leczniczych tramadolu mogą wystąpić objawy odstawienne. Rzadko opisywano przypadki uzależnienia i nadużywania.

Mogą wystąpić objawy odstawienne, podobne do występujących po odstawieniu opioidów (patrz punkt 4.8).

W pojedynczej pracy opisano, że zastosowanie tramadolu podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasiliło wspomnienia śródoperacyjne. Do czasu wyjaśnienia powyższego działania należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji:

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie z:

- Nieselektywnymi Inhibitorami MAO - ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, zaburzeń świadomości aż do śpiączki.
- Selektwnymi Inhibitorami MAO typu A – podobnie jak wyżej ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, zaburzeń świadomości aż do śpiączki.
- Selektwnymi Inhibitorami MAO typu B - ze względu na ryzyko wystąpienia pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego

Należy zachować odstęp 2 tygodni po zastosowaniu inhibitorów MAO, a przed wdrożeniem tramadolu.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania:

- z alkoholem ze względu na nasilanie działania uspokajającego opioidowych analgetyków.
- z karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi - ze względu na możliwość osłabienia siły i czasu działania przeciwbólowego tramadolu, spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w surowicy krwi.
- z opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno - antagonistycznym, np. buprenorfiną, nalbupiną, pentazocyną.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- Sporadycznie opisywano wystąpienie zespołu serotoninowego po jednoczesnym zastosowaniu tramadolu i innych leków serotoninergicznych jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI) i tryptany. Objawami zespołu serotoninowego mogą być np. splątanie, pobudzenie, gorączka, pocenie się, niezdolność, wzmożenie odruchów, drgawki kloniczne i biegunka.
- Innych opioidów (w tym preparatów hamujących kaszel i stosowanych w leczeniu zespołu odstawiennego), benzodiazepin, barbituranów - ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń oddechowych, zagrażających życiu w przypadku przedawkowania.

- Innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy takich jak inne opioidy w tym preparaty hamujące kaszel i stosowane w leczeniu zespołu odstawiennego, barbituranów, benzodiazepin, innych leków przeciwłękowych, nasennych, przeciwdepresyjnych wykazujących działanie sedatywne, leków przeciwhistaminowych o działaniu sedatywnym, neuroleptyków, ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych, talidomidu i baklofenu.

Leki te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Ich wpływ na stan świadomości może czynić niebezpiecznym prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń w ruchu.

- Ze względu na opisywane zwiększenie wskaźnika INR podczas jednoczesnego stosowania produktu Zaldiar i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny uzasadnione jest okresowe oznaczanie czasu protrombinowego.

- Leki hamujące CYP3A4, jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację), i prawdopodobnie jego czynnej O-demetylopochothanej. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

- Ryzyko wystąpienia drgawek zwiększa się w razie jednoczesnego zastosowania z tramadolem preparatów zmniejszających próg drgawkowy, jak bupropion, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), leki antydepresyjne i neuroleptyki.

Metoklopramid i domperidon przyspieszają, a cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu z przewodu pokarmowego.

W ograniczonej liczbie badań przed- lub pooperacyjne zastosowanie preparatu przeciwwymiotnego z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ (ondansetronu) powodowało zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Ponieważ Zaldiar jest preparatem zawierającym stałe dawki 2 substancji czynnych, włącznie z

tramadolem, jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

- Dane dotyczące paracetamolu:

W badaniach dotyczących stosowania paracetamolu u kobiet ciężarnych nie wykazano szkodliwego wpływu paracetamolu stosowanego w dawkach terapeutycznych.

- Dane dotyczące tramadolu

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu w ciąży nie powinien on być stosowany u ciężarnych kobiet.

Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśnia macicy; może spowodować zmianę częstości oddechów u noworodka, zwykle klinicznie nieistotne.

Długotrwałe stosowanie podczas ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka po urodzeniu, jako wyraz uzależnienia.

Laktacja

Ponieważ Zaldiar jest preparatem zawierającym stałe dawki 2 substancji czynnych, włącznie z tramadolem, jego stosowanie w okresie laktacji jest przeciwwskazane.

- Dane dotyczące paracetamolu:

Paracetamol przenika do mleka kobiecego w ilościach nie istotnych klinicznie.

W dostępnych dotąd publikacjach nie stwierdza się przeciwwskazań do karmienia piersią w czasie stosowania przez kobiety karmiące preparatów zawierających wyłącznie paracetamol.

- Dane dotyczące tramadolu

Tramadol i jego metabolity w niewielkich ilościach przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Niemowlę spożywa z mlekiem matki około 0,1 % zastosowanej dawki. Tramadol nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Tramadol może powodować senność i zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu przez alkohol lub inne inhibitory OUN (ośrodkowego układu nerwowego). W takim razie pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi przez ponad 10% pacjentów podczas badań klinicznych preparatu Zaldiar były: nudności, zawroty głowy i senność.

Zaburzenia serca i naczyń:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadciśnienie tętnicze, uczucie kołatania serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia układu nerwowego:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zawroty głowy, senność,
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): silne bóle głowy, rzadziej drżenie,
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): mimowolne skurcze mięśni, parestezje, szumy uszne,
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): ataksja, drgawki.

Zaburzenia psychiczne:

- często ($\geq 1/100$ do $1/10$): splątanie, zmienność nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu,
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć,
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): uzależnienie od leku

Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu:

- bardzo rzadko ($< 1/10000$): nadużywanie

Zaburzenia oka:

- rzadko ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nieostre widzenie

Zaburzenia układu oddechowego:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

- bardzo często ($\geq 1/10$): nudności,
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zaburzenia połykania, smoliste stolce.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$): zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nadmierne pocenie, świąd,
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu i zaleganie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): dreszcze, uderzenia gorąca, bóle w klatce piersiowej.

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

W czasie stosowania **tramadolu** mogą wystąpić:

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Podczas obserwacji preparatu stosowanego na rynku obserwowano rzadkie przypadki zaburzeń krzepnięcia, włącznie z wydłużeniem czasu protrombinowego.

- Rzadkie przypadki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) reakcji nadwrażliwości ze strony układu oddechowego (np. duszność z objawami skurczu oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadkie przypadki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) zmian apetytu, osłabienia narządu ruchu oraz zahamowania oddychania.
- Różniące się międzypersonalnie co do nasilenia i rodzaju, zależne od czasu leczenia zaburzenia psychiczne, jak zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie), oraz zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów.
- Nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Objawy zespołu odstawiennego, podobne do występujących po odstawieniu opioidów, jak pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia oraz dolegliwości dyspeptyczne.

Do innych objawów, mogących bardzo rzadko wystąpić po nagłym odstawieniu tramadolu, należą: napady paniki, nasilonego niepokoju, omamy, parestezje, szumy uszne, i inne nietypowe z ośrodkowego układu nerwowego.

W czasie stosowania **paracetamolu** mogą wystąpić:

- rzadko reakcje nadwrażliwości włącznie z wysypką skórą. Opisywano zaburzenia składu krwi obwodowej włącznie z trombocytopenią i agranulocytozą, lecz bez udowodnionego związku przyczynowego.
- w kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z warfaryną lub preparatami z grupy warfaryny; w innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego.

4.9. Przedawkowanie

Zaldiar jest preparatem złożonym. Objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jego poszczególnych substancji czynnych: tramadolu, paracetamolu lub obu składników równocześnie.

Objawy przedawkowanie tramadolu:

W zasadzie objawy przedawkowania są podobne do występujących po innych ośrodkowo działających środkach przeciwbólowych (opiodach). Zaliczają się do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapasć sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, mogące prowadzić aż do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowanie paracetamolu:

Przedawkowanie jest przedmiotem szczególnej troski u dzieci. Objawami zatrucia paracetamolem w ciągu pierwszych 24 godzin są bladość, nudności, wymioty, brak apetytu i bóle brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się 12 do 48 godzin po spożyciu leku.

Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkich przypadkach niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą brodawek nerkowych może rozwinąć się nawet bez obecności ciężkiego uszkodzenia wątroby. Opisywano przypadki zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Uszkodzenie wątroby możliwe jest u dorosłych po przyjęciu 7,5 – 10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle po dawkach terapeutycznych odpowiednio wiązane przez glutation) zostają nieodwracalnie związane z tkanką wątroby.

Postępowanie po przedawkowaniu:

- Należy natychmiast umieścić pacjenta w oddziale specjalistycznym;
- Podtrzymywać czynność układu krążenia i oddychania;
- Przed rozpoczęciem leczenia, należy pobrać krew w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w surowicy krwi i wykonania prób wątrobowych.
- Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy krwi (AspAT, AlAT) należy oznaczyć na początku leczenia i powtarzać oznaczanie, co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Należy zastosować opróżnienie żołądka poprzez wywołanie wymiotów (u pacjenta przytomnego) poprzez podrażnienie lub płukanie żołądka.

- Należy podtrzymywać podstawowe czynności życiowe, jak utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; w przypadku zahamowania oddychania należy zastosować nalokson; w przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam.
- Tramadol w minimalnym stopniu jest eliminowany z surowicy metodą hemodializy i hemofiltracji. Zabiegi te dlatego nie są odpowiednim postępowaniem w leczeniu przedawkowania.

Wdrożenie natychmiastowego leczenia jest podstawowym elementem w leczeniu przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjenta należy bezzwłocznie umieścić w szpitalu. Każda osoba dorosła lub dorastająca młodzież, która przyjęła około 7,5 g paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin i każde dziecko, które przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin powinni mieć wykonane opróżnienie (płukanie) żołądka. Stężenia paracetamolu w surowicy należy oznaczyć po 4 godzinach po spożyciu w celu możliwości oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne zastosowanie doustnie metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny, które mogą działać korzystnie w ciągu do przynajmniej 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylnie stosowana N-acetylocysteina jest najbardziej skuteczna w przypadku rozpoczęcia leczenia nią w ciągu 8 godzin od spożycia paracetamolu, chociaż należy ją również podać jeżeli upłynęło więcej niż 8 godzin czas od przedawkowania i kontynuować pełny przez cały kurs leczenia. N-acetylocysteinę należy podać natychmiast po podejrzeniu masywnego przedawkowania. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

Niezależnie od ilości spożytego paracetamolu, odtrutka, czyli N-acetylocysteina powinna być podana doustnie lub dożylnie tak szybko jak tylko możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA: Leki przeciwbólowe, opioidy, tramadol - preparaty złożone, kod ATC: *N 02 AX 52*

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, niewybiórczo działającego agonistę receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego, to hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa również przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w zalecanych dawkach nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznany, może to być działanie zarówno ośrodkowe jak i obwodowe.

Zaldiar jest preparatem umiejscowionym na drugim stopniu drabiny analgetycznej według podziału WHO i zgodnie z tym powinna być stosowana przez lekarzy.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest mieszaniną racemiczną, a izomery [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane w krwi. Mimo, że tramadol wchłaniany jest szybko po zażyciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu. Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki preparatu Zaldiar maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą odpowiednio: 64,3/55,5 ng/ml dla +/- tramadolu i 4,2 µg/ml dla paracetamolu i są osiągane odpowiednio po 1,8 h (+/-tramadol) i 0,9 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszą: 5,1/4,7 h dla +/-tramadolu i 2,5 h dla paracetamolu. Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie preparat Zaldiar, w dawkach jednorazowych i wielokrotnych nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych preparatu, w stosunku do parametrów zaobserwowanych po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Wchłanianie:

Tramadol w postaci mieszaniny racemicznej jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność jednorazowej dawki doustnej 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Podczas podawania długotrwałego biodostępność zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym preparatu Zaldiar, paracetamol wchłaniany jest szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi w ciągu 1 godziny i czas ten nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Posiłek może jedynie nieznacznie zmienić szybkość wchłaniania preparatu. Dlatego preparat Zaldiar może być stosowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja:

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l.). Wiąże się z białkami osocza w około 20%. Paracetamol wydaje się mieć dużą objętość dystrybucji (jawna ok. 0,9 l/kg), z wyłączeniem tkanki tłuszczowej. Stosunkowo małe jest wiązanie paracetamolu z białkami osocza.

Metabolizm:

Tramadol jest szybko metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% przyjętej dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej, natomiast 60% jest wydalone w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany poprzez O-demetylację (katalizowaną przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1, i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 jest dalej metabolizowany poprzez N-demetylację i koniugację z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w surowicy metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma działanie przeciwbólowe i działa silniej od leku macierzystego. Stężenia w surowicy metabolitu M1 są kilka razy mniejsze niż tramadolu a jego udział w działaniu klinicznym nie zmienia się raczej przy dawkowaniu długotrwałym.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwu szlakach metabolicznych:

sprzęganie z kwasem glukuronowym i cysteiną. Ten ostatni szlak ulega szybkiemu wyczerpaniu po dawkach większych od terapeutycznych. Niewielka ilość (mniej niż 4 %) jest metabolizowana przez cytochrom P 450 do hepatotoksycznego metabolitu pośredniego (N-acetylo-p-benzochinoiminy), która w normalnych warunkach jest szybko sprzęgana jest ze zredukowanym glutationem i wydalana z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W przypadku przyjęcia dużych dawek paracetamolu ilość tego metabolitu jest zwiększona.

Wydalanie:

Tramadol i jego metabolity są wydalone głównie z moczem. Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on nieco krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydany głównie z moczem w postaci, zależnego od dawki, powstawania glukuronianów i siarczanów. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydany z moczem w postaci niezmienionej.

W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania zarówno tramadolu jak i paracetamolu jest wydłużony.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych odrębnych badań na zwierzętach preparatu Zaldiar (tramadol/paracetamol), które mogłyby określić jego działanie rakotwórcze, mutagenne czy wpływ na płodność.

U szczurów, którym podawano preparat doustnie nie obserwowano żadnego związanego z lekiem działania teratogennego.

Zaobserwowano jednak jego działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód u szczurów, którym podano dawkę działającą toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg mc. tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u człowieka. Po zastosowaniu tej dawki nie stwierdzono jednak działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód preparatu, objawiało się między innymi zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby dodatkowych żeber. Dawki mniejsze stosowane u samic szczurów (10/87 i 25/217 mg/kg mc.

tramadol/paracetamol) nie wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

W standardowych badaniach mutagenności nie wykazano potencjalnego działania mutagennego tramadolu u ludzi.

W badaniach rakotwórczości nie wykazano potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u ludzi.

W badaniach na zwierzętach z bardzo dużymi dawkami tramadolu obserwowano wpływ na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków, związane z toksycznym działaniem na matkę.

Płodność, zdolność reprodukcyjna i rozwój potomstwa były niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie obserwowano żadnego działania na płodność po doustnym zastosowaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg mc. u samców szczurów i do 75 mg/kg mc. u samic.

Szczegółowe badania nie wykazały działania teratogennego paracetamolu w dawkach terapeutycznych (nietoksycznych).

W badaniach długotrwałych u szczurów i myszy nie obserwowano działania rakotwórczego podczas stosowaniu niehepatotoksycznych dawek paracetamolu.

W badaniach na zwierzętach i w obszernym doświadczeniu dotyczącym stosowania u ludzi nie ma danych wskazujących na toksyczność reprodukcyjną preparatu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna,

skrobia żelowana,

karboksymetyloskrobia sodowa,

skrobia kukurydziana,

magnezu stearynian

Skład otoczki: Opadry Light Yellow YS-1-6382-G (hypromeloza 2910 3 cP, hypromeloza 2910

6 cP, tytanu dwutlenek (E 171),
makrogl 400, żelaza tlenek żółty (E 172), polisorbat 80), воск Carnauba.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki preparatu ZALDIAR pakowane są w blistry Papier/PET/Aluminium/PVC (blister zabezpieczający przed dostępem dzieci) po 2, 10, 20, 30 i 50 tabletek (1 blister 2 tabletki oraz 1, 2, 3 lub 5 blistrów po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 10733

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO

OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.04.2004

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