

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parcotram, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku i 325 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnożółta, podłużna tabletka powlekana, z wytłoczonym oznakowaniem „TP” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Parcotram jest wskazany do objawowego leczenia umiarkowanego i silnego bólu.

Stosowanie produktu leczniczego Parcotram powinno być ograniczone do pacjentów, u których umiarkowany lub silny ból wymaga zastosowania tramadolu jednocześnie z paracetamolem (patrz także punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej):

Stosowanie produktu leczniczego Parcotram powinno być ograniczone do pacjentów, u których umiarkowany lub silny ból wymaga zastosowania tramadolu jednocześnie z paracetamolem.

Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i odpowiedzi klinicznej.

Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki produktu leczniczego Parcotram. W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, jednak nie więcej niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Przerwa pomiędzy dawkami nie powinna być krótsza niż 6 godzin.

Produktu leczniczego Parcotram w żadnym przypadku nie należy stosować dłużej, niż to jest bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli, ze względu na rodzaj i nasilenie choroby, niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe podawanie produktu leczniczego Parcotram, należy uważnie i regularnie monitorować pacjenta (i stosować przerwy w leczeniu, jeśli będzie to możliwe), aby ocenić, czy konieczne jest dalsze leczenie.

Dzieci:

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

Pacjenci w podeszłym wieku:

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności wątroby lub nerek. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu leczniczego z organizmu może być wydłużona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć przerwę pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

Niewydolność nerek i pacjenci dializowani:

Ze względu na zawartość tramadolu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Parcotram u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) (patrz punkt 4.4). U pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja tramadolu jest wydłużona. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb. Ponieważ tramadol jest usuwany z organizmu podczas hemodializy lub hemofiltracji bardzo powoli, podanie produktu leczniczego po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego zazwyczaj nie jest wymagane.

Niewydolność wątroby:

Produktu leczniczego Parcotram nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest wydłużona. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb. (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy dzielić ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostre zatrucie alkoholem, produktami leczniczymi nasennymi, przeciwbólowymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, opioidami lub psychotropowymi produktami leczniczymi.

Nie należy podawać tego produktu leczniczego pacjentom, którzy stosują inhibitory MAO ani w trakcie 14 dni po przerwaniu leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.

Padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu leczniczego Parcotram na dobę u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy poinformować pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol (w tym sprzedawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodoru bez zaleceń lekarza.

Nie należy stosować produktu leczniczego Parcotram u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Parcotram jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą bez marskości wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć wydłużenie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Nie należy stosować produktu leczniczego Parcotram w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.

Tramadol nie jest odpowiedni w leczeniu pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo że jest agonistą receptorów opioidowych, tramadol nie usuwa objawów odstawienia morfiny.

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem ze skłonnością do wystąpienia drgawek i (lub) przyjmujących inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy, szczególnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne produkty lecznicze, neuroleptyki, ośrodkowo działające przeciwbólowe produkty lecznicze lub środki znieczulające miejscowo. Pacjenci z padaczką wyrównaną leczeniem lub pacjenci ze skłonnością do wystąpienia drgawek powinni być leczeni produktem leczniczym Parcotram wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększać, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną górną granicę dawki.

Nie zaleca się stosować jednocześnie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbuфина, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Produkt leczniczy Parcotram należy stosować ostrożnie u pacjentów uzależnionych od opioidów lub u pacjentów po urazach głowy, pacjentów ze skłonnością do wystąpienia drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej przyczynie, z ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddechowymi lub ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby.

W dawkach terapeutycznych tramadol może wywoływać objawy odstawienia. Rzadko obserwowano przypadki uzależnienia lub nadużywania (patrz punkt 4.8).

Mogą wystąpić objawy odstawienia podobne do objawów obserwowanych podczas odstawienia opiatów (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu opisano, że tramadol stosowany podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasilił wspomnienia śródoperacyjne. Do czasu uzyskania dalszych informacji należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z:

- Nieselektywnymi inhibitorami MAO

Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.

- Selektwnymi inhibitorami MAO typu A
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.

- Selektywnymi inhibitorami MAO typu B

Ośrodkowe objawy pobudzenia przypominające zespół serotoninowy: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.

W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO, leczenie tramadolem można rozpocząć dopiero po dwóch tygodniach.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z:

- Alkoholem

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych przeciwbólowych produktów leczniczych. Obniżona czujność może wpływać na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów

Ryzyko osłabienia skuteczności i skrócenia czasu działania tramadolu spowodowane przez zmniejszenie jego stężenia w osoczu.

- Opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Osłabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko objawów odstawienia.

Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności:

- Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotonergicznym, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* - SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors* - SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować serotoninową toksyczność. Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli zaobserwowano u pacjenta jeden z poniższych objawów:

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub obfitym poceniem się
- drżenie i wzmożenie odruchów
- zwiększone napięcie mięśniowe i temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ oraz indukowany lub oczny klonus.

Zaprzestanie stosowania leków serotonergicznym zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

- Inne pochodne opioidowe (w tym przeciwkaszlowe produkty lecznicze i produkty lecznicze stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany i benzodiazepiny. Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które w przypadku przedawkowania może powodować zgon.

- Inne produkty lecznicze działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak inne pochodne opioidowe (w tym produkty lecznicze przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne produkty lecznicze przeciwlękowe, nasenne, uspokajające przeciwdepresyjne, uspokajające przeciwhistaminowe, neuroleptyki, ośrodkowo działające przeciwnadciśnieniowe, talidomid i baklofen. Te produkty lecznicze mogą nadmiernie hamować czynności ośrodkowego układu nerwowego. Obniżona czujność może wpływać na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Ze względów medycznych, należy okresowo oznaczać czas protrombinowy podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Parcotram z produktami leczniczymi z grupy

warfaryny, ze względu na doniesienia o zwiększeniu międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio* – INR).

- Inne leki o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, które mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm jego czynnego metabolitu O-demetylowanego. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.
- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez jednocześnie stosowane leki z grupy SSRI, leki z grupy SNRI, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpachotyczne i inne leki obniżające próg drgawkowy (takie jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- Metoklopramid lub domperidon mogą zwiększać szybkość wchłaniania, a cholestyramina może zmniejszać wchłanianie paracetamolu.
- W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania 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 Parcotram jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, nie należy go stosować w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu:

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

Dane dotyczące tramadolu:

Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, nie należy stosować tramadolu w okresie ciąży. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływał na kurczliwość mięśni macicy. U noworodków produkt leczniczy może powodować zmiany częstości oddechów, które są zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia u noworodka po porodzie, wynikających z uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Parcotram jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

Dane dotyczące paracetamolu:

Paracetamol wydzielany jest z mlekiem kobiet, ale w ilościach nieistotnych klinicznie. Zgodnie z dostępnymi danymi, karmienie piersią nie jest przeciwwskazane u kobiet przyjmujących produkty lecznicze jednoskładnikowe, zawierające tylko paracetamol.

Dane dotyczące tramadolu:

Tramadol i jego metabolity są wydzielane w małych ilościach z mlekiem 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 się nasilać po spożyciu alkoholu lub stosowaniu innych produktów leczniczych hamujących ośrodkowy układ nerwowy. Jeżeli wystąpią takie objawy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie badań klinicznych, w których stosowano paracetamol jednocześnie z tramadolem, najczęściej zgłaszano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy i senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia układu nerwowego:

- Bardzo często ($\geq 1/10$): zawroty głowy, senność
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból głowy, drżenie
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): mimowolne kurcze mięśni, parestezje, szumy uszne
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): ataksja, drgawki

Zaburzenia psychiczne:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): splątanie, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć (amnezja)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): uzależnienie od leku

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu tramadolu/paracetamolu do obrotu:

- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): nadużywanie

Zaburzenia oka:

- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): nieostre widzenie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ 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, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zaburzenia połykania, smoliste stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): pocenie się, świąd
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawania moczu lub zatrzymanie moczu)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): dreszcze, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej

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

Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol).
- Po wprowadzeniu tramadolu do obrotu rzadko obserwowano przypadki jego wpływu na działanie warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zmiany apetytu, osłabienie mięśniowe i zahamowanie funkcji oddechowych.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, które różnią się nasileniem i rodzajem u poszczególnych osób (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Zaburzenia te obejmują zmiany nastroju (zazwyczaj euforia, sporadycznie nasilona depresja), zmiany aktywności fizycznej (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i uczuciowych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- Obserwowano nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Mogą wystąpić objawy odstawienia, podobne do objawów występujących po odstawieniu opiatów, takie jak pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezyja, drżenie i zaburzenia żołądka i jelit. Inne objawy, które występowały bardzo rzadko po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru obejmują: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Paracetamol rzadko wywołuje działania niepożądane, jednak może wystąpić nadwrażliwość z wysypką skórą. Istnieją doniesienia o powikłaniach hematologicznych, w tym trombocytopenii i agranulocytozie, ale nie musiały one być powiązane przyczynowo z przyjmowaniem paracetamolu.
- Dostępnych jest kilka doniesień wskazujących, że paracetamol stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi z grupy warfaryny może powodować hipoprotrombinemię. W innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Parcotram jest lekiem złożonym. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznym działaniem tramadolu, paracetamolu lub obu tych substancji czynnych jednocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Po przedawkowaniu tramadolu należy się spodziewać objawów podobnych do tych, które obserwuje się w przypadku innych przeciwbólowych produktów leczniczych działających na ośrodkowy układ

nerwowy (opiodów). Obejmują one w szczególności zwięźenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie ośrodkowego oddechowego mogące prowadzić do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie jest szczególnie niebezpieczne dla małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu, które pojawiają się po 24 godzinach to błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się po 12 do 48 godzinach po przyjęciu produktu leczniczego. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłónka cewek nerkowych może rozwinąć się nawet wtedy, gdy nie występuje ciężkie uszkodzenie wątroby. Obserwowano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby istnieje u osób dorosłych po przyjęciu 7,5 – 10 g paracetamolu lub więcej. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle dostatecznie wiążanego przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkankami wątroby.

Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu, należy pobrać próbki krwi, w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania testów czynności wątroby.
- Testy 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 wywołując u pacjenta wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka.
- Należy zastosować leczenie podtrzymujące, takie jak utrzymanie drożności dróg oddechowych i przywrócenie czynności układu krążenia. W celu przywrócenia funkcji oddechowych należy zastosować nalokson. Napady drgawek można kontrolować, podając diazepam.
- Tramadol jest w niewielkim stopniu usuwany z osocza poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego hemodializy lub hemofiltracji nie można stosować jako jedyne go sposobu leczenia ostrego zatrucia tramadolem.

Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia jest szczególnie ważne w przypadku przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjentów należy skierować natychmiast do szpitala w celu zastosowania leczenia. U wszystkich dorosłych lub młodzieży, która przyjęła paracetamol w dawce około 7,5 g lub więcej lub dziecka, które przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu należy wykonać płukanie żołądka, jeśli od zażycia nie upłynęło więcej niż 4 godziny. Stężenia paracetamolu we krwi należy oznaczyć po 4 godzinach po przedawkowaniu, w celu oceny ryzyka 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 korzyści, gdy zostanie rozpoczęte w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu. 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. Należy zapewnić środki do ogólnego leczenia podtrzymującego.

Niezależnie od zgłaszanej dawki 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.

Leki przeciwbólowe

Tramadol jest opioidowym przeciwbólowym produktem leczniczym, który działa na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ , bez innego działania. Inne mechanizmy, które przyczyniają się do działania przeciwbólowego, to hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje również działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Działanie tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj nieznaczne. Uważa się, że moc działania tramadolu jest równa jednej dziesiątej do jednej szóstej mocy działania morfiny.

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

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, produkt leczniczy Parcotram należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być stosowany według zaleceń lekarza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest stosowany w formie racemicznej, a we krwi są wykrywane formy [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1. Mimo, że tramadol jest szybko wchłaniany po podaniu, jego szybkość wchłaniania jest wolniejsza (a okres półtrwania jest dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki produktu leczniczego tramadol/paracetamol (37,5 mg + 325 mg), maksymalne stężenia w surowicy wynoszą 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 μ g/ml (paracetamol) i są osiągane odpowiednio po 1,8 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 godz. (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszą 5,1/4,7 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 godz. (paracetamol).

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzanych u zdrowych ochotników, którym podano jedną dawkę lub kilka dawek tramadolu/paracetamolu, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych w porównaniu do parametrów obserwowanych po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Wchłanianie:

Tramadol w postaci racemicznej wchłania się szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia całkowita biodostępność pojedynczej dawki 100 mg wynosi około 75%. Po podaniu kilku dawek biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%.

Po doustnym podaniu tramadolu/paracetamolu, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu występuje po jednej godzinie i nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne podanie tramadolu/paracetamolu z pokarmem nie wpływało istotnie na maksymalne stężenie w osoczu ani szybkość wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu. Produkt leczniczy Parcotram można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja:

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

Paracetamol jest szeroko rozprowadzany do większości tkanek organizmu z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Pozorna objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 0,9 l/kg. Względnie niewielka część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm:

Tramadol jest intensywnie metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% przyjętej dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, podczas gdy 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany na drodze O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez enzym CYP3A) do metabolitu M2. Następnie metabolit M1 jest metabolizowany poprzez N-demetylację i jest sprzęgany z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w osoczu metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje silniejsze właściwości przeciwbólowe niż związek macierzysty. Stężenia w osoczu metabolitu M1 są kilkakrotnie mniejsze niż tramadolu a jego udział w działaniu klinicznym raczej nie ulega zmianie po podaniu kilku dawek.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie na drodze dwóch głównych szlaków metabolicznych: sprzęgania z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Drugi z wymienionych szlaków jest szybko wysycany po zastosowaniu dawek większych niż dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P 450 do czynnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoimina), który po zastosowaniu produktu leczniczego w dawce terapeutycznej jest szybko usuwany poprzez zredukowany glutation i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak po ostrym przedawkowaniu ilość tego metabolitu wzrasta.

Eliminacja:

Tramadol i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on krótszy u dzieci i nieznacznie wydłużony u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany w postaci glukuronianów i siarczanów, których tworzenie się zależy od przyjętej dawki. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalone z moczem w niezmienionej postaci. W niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych badań nieklinicznych produktu leczniczego złożonego (tramadol i paracetamol) w celu oceny jego działania rakotwórczego lub mutagennego oraz wpływu na płodność.

W badaniach na szczurach, którym podano doustnie jednocześnie tramadol z paracetamolem nie obserwowano działania teratogennego na ich potomstwo.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód tramadolu podawanego jednocześnie z paracetamolem u szczurów, po zastosowaniu dawki działającej toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), czyli dawki 8,3 razy większej niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód polegało na zmniejszeniu masy ciała płodów i zwiększeniu liczby nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki powodowały mniej nasilone działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) i nie wpływały szkodliwie na zarodek ani płód.

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

Wyniki badań rakotwórczości nie wykazały ryzyka działania tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach, którym podawano tramadol w bardzo dużych dawkach, wykazały wpływ na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków, związany z działaniem toksycznym u samic. Nie stwierdzono wpływu na płodność i rozwój potomstwa. Tramadol przenika do łożyska. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność szczurów po doustnym podaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców i 75 mg/kg u samic.

Szeroko zakrojone badania wykazały, że paracetamol w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych) nie powodował istotnego ryzyka genotoksycznego.

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały istotnego działania rakotwórczego paracetamolu po zastosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana kukurydziana

Hydroksypropyloceluloza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A) (pochodzenie skrobi: ziemniaczana)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Celuloza mikrokryształiczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Yellow (03F52262):

Hypromeloza

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Parcotram, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane dostępny jest w blistrach PVC/PVDC/Aluminium pakowanych w tekturowe pudełko.

Produkt leczniczy Parcotram pakowany jest po 6, 10, 20, 30, 40, 50 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 20329

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

26.06.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.12.2012