

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Padolten, 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

Tabletka powlekana barwy brzoskwiowej o kształcie kapsułki, z wytłoczeniem „T37.5” po jednej stronie i „A325” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki Padolten są wskazane w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Stosowanie skojarzenia tramadolu/paracetamolu należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

Stosowanie produktu Padolten należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem.

Dawkę należy ustalić w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta na ból. Należy zastosować najniższą skuteczną dawkę przeciwbólową.

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu Padolten. W razie potrzeby można przyjąć dodatkowe dawki, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Produkt leczniczy należy przyjmować w odstępach nie krótszych niż sześć godzin.

Produktu leczniczego Padolten 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, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu weryfikacji konieczności dalszego stosowania leku Padolten.

Dzieci

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

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania u osób w wieku poniżej 75 lat bez wyraźnej klinicznie niewydolności wątroby lub nerek, nie jest zwykle konieczne.

U pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 75 lat eliminacja leku z ustroju może być wydłużona. Dlatego, jeśli to konieczne, odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami należy wydłużyć w zależności od potrzeb pacjenta.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami należy dokładnie rozważyć w zależności od potrzeb pacjenta.

Ze względu na obecność tramadolu, stosowanie produktu 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) odstępy między kolejnymi dawkami należy wydłużyć do 12 godzin. Ponieważ tramadol jest usuwany z organizmu bardzo powoli za pomocą hemodializy lub hemofiltracji, stosowanie leku po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego zazwyczaj nie jest wymagane.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami należy dokładnie rozważyć w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4).

Nie należy stosować produktu Padolten u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połączyć w całości popijając odpowiednią ilością wody. Tabletek nie należy rozkruszać ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego (patrz punkt 6.1).
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Tramadolu/paracetamolu nie należy podawać pacjentom, którzy przyjmują inhibitory monoaminoooksydazy lub są w okresie 14 dni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka nie poddająca się leczeniu (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu Padolten na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy ostrzec pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie innych leków zawierających paracetamol (w tym preparatów sprzedawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodorek bez zaleceń lekarza.
- Nie zaleca się stosowania produktu Padolten u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).

- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować produktu Padolten (patrz punkt 4.3). Niebezpieczeństwo przedawkowania paracetamolu jest wyższe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu Padolten w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów. Mimo, że jest agonistą receptorów opioidowych, tramadol nie usuwa objawów odstawienia morfiny.
- Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem podatnych na wystąpienie drgawek lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwbólowe lub miejscowe leki znieczulające. Pacjenci z padaczką poddawani leczeniu lub pacjenci podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem Padolten wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Drgawki występowały u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększać, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną górną granicę dawki.
- Nie jest zalecane równoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbupina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Padolten należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, pacjentów podatnych na zaburzenia drgawkowe, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, 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 wywołać objawy z odstawienia. Zanotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

Mogą wystąpić objawy z 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększyć potencjał wywołania drgawek selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych oraz innych produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (np. bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).

Toksyczność serotoniny może być wywołana przy jednoczesnym terapeutycznym zastosowaniu 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 i mirtazapina.

Zespół serotoninowy jest możliwy (prawdopodobny) jeżeli wystąpi jeden z poniższych objawów:

- spontaniczny klonus (trząs)
- indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub obfitym poceniem się
- drżenie i hyperrefleksja
- wzmożone napięcie i temperatura ciała >38 st. C i indukowany lub oczny klonus

Zaprzestanie stosowania leków serotoninerгіcznych zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenia zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane z

Usunięto: ¶

- Nieselektywnymi inhibitorami MAO
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, pocenie się, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.
- Selektywnymi inhibitorami MAO typu A
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko wystąpienia 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 należy odczekać dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane z

- Alkoholem
Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.
Obniżona czujność może powodować, że niebezpieczne jest prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.
Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.
- Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów
Ryzyko osłabienia siły i czasu działania tramadolu spowodowane zmniejszeniem jego stężenia w osoczu.
- Opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
Osłabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko objawów z odstawienia.

Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności

- W pojedynczych przypadkach podczas jednoczesnego stosowania leczniczego tramadolu w połączeniu z innymi substancjami o działaniu serotoninerгіcznym takimi, jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i tryptany, obserwowano zespół serotoninowy. Objawami zespołu serotoninowego mogą być na przykład splątanie, pobudzenie, gorączka, potliwość, ataksja, hiperrefleksja, mioklonie i biegunka.
- Inne opioidy (w tym przeciwkaszłowe produkty lecznicze i produkty 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 opioidy (w tym leki przeciwkaszłowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwlękowe, nasenne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, talidomid i baklofen.
Te produkty lecznicze mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Osłabienie czujności może powodować, że niebezpieczne jest prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

- W czasie jednoczesnego stosowania tramadolu/paracetamolu z lekami z grupy warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o zwiększeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).
- Inne inhibitory cytochromu CYP3A4 takie, jak ketokonazol i erytromycyna, które mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) i prawdopodobnie metabolizm aktywnego metabolitu O-demetylowanego. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie było badane.
- Leki obniżające próg drgawkowy takie, jak bupropion, leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki. Równoczesne stosowanie tramadolu z tymi lekami może zwiększyć ryzyko drgawek. 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 zwiększenie zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność ciąży i laktację

Ciąża

Ponieważ produkt leczniczy Padolten jest lekiem złożonym zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu

Badania epidemiologiczne u kobiet ciężarnych 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 ciężarnych, tramadol nie powinien być stosowany w okresie ciąży. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśni macicy. Natomiast może spowodować 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.

Laktacja

Ponieważ produkt leczniczy Padolten jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, 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

Tramadol i jego metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Niemowlę może spożyć około 0,1% dawki zastosowanej przez matkę. Tramadol nie powinien być przyjmowany w okresie 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 leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy. W przypadku wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez ponad 10% pacjentów podczas badań klinicznych dawki złożonej tramadolu i paracetamolu były: nudności, zawroty głowy i senność.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)
Zaburzenia psychiczne		splątanie, zmienność nastrojów (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu	depresja, omamy, koszmary senne, utrata pamięci	uzależnienie od leku	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	ból głowy, drżenie	mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia czucia	ataksja, drgawki	
Zaburzenia oka				nieostre widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika			szum uszny		
Zaburzenia serca			kołatanie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca		
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia	zaburzenia przełykania, smoliste stolce		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pocenie się, świąd	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu lub zaleganie		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)
			moczu)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			dreszcze, bóle w klatce piersiowej		
Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych		
Doniesienia porejestracyjne					nadużycie

Mimo, iż 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).
- Badanie tramadolu po wprowadzeniu do obrotu wykazało rzadkie zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego..
- Rzadkie przypadki (≥1/10000 do <1/1000): reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadkie przypadki (≥1/10000 do <1/1000): zmiany apetytu, osłabienie narządu ruchu i zahamowanie oddychania.
- Różniące się międzysobniczo, co do nasilenia i rodzaju, zaburzenia psychiczne (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia) takie, jak zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów (np. zaburzenia w podejmowaniu decyzji i postrzeganiu).
- Nasilenie astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Objawy zespołu z odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opiatów, jak pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenie i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Inne objawy rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu chlorowodoru tramadol to: napady lęku, silny niepokój, omamy, parestezje, szum uszny i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Działania niepożądane po przyjęciu paracetamolu są rzadkie, jednak mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości takie, jak wysypka skórna. Istnieją doniesienia o powikłaniach hematologicznych takich, jak trombocytopenia i agranulocytoza, które niekoniecznie jednak były przyczynowo związane z przyjmowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z preparatami z grupy warfaryny. W innych badaniach czas protrombinowy nie uległ zmianie.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Padolten jest lekiem złożonym. W przypadku przedawkowania objawy mogą obejmować objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolem lub paracetamolem lub obu tych substancji czynnych.

Objawy przedawkowania tramadolu

W zasadzie, po przedawkowaniu tramadolu, należy się spodziewać objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych ośrodkowo działających środków przeciwbólowych (opiodów). Obejmują one w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki i zahamowanie oddychania, 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: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu leku. 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 możliwość uszkodzenia wątroby u osób dorosłych, które przyjęły 7,5 - 10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle odpowiednio wiążanego przez glutation po spożyciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkanką wątrobową.

Postępowanie w nagłych przypadkach

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać krew możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu, w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania prób wątrobowych.
- Próby wątrobowe należy wykonać na początku (przedawkowania) i powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, ALAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) przez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy wprowadzić działania podtrzymujące takie, jak zachowanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; w celu odwrócenia depresji ośrodkowego należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepamu.
- Tramadol jest eliminowany z osocza w minimalnym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Zatem leczenie ostrego przedawkowania produktu Padolten 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 kierować do szpitala, w celu podjęcia natychmiastowego leczenia. U osób dorosłych lub młodych, które przyjęły około 7,5 g lub więcej paracetamolu i u dzieci, które przyjęły 150 mg/kg m.c. paracetamolu, należy rozważyć możliwość wykonania płukania żołądka, jeśli od przyjęcia nie upłynęło więcej niż 4 godziny. Stężenie paracetamolu we krwi należy zmierzyć po ponad 4 godzinach od przedawkowania w celu określenia ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylne podanie N-acetylocysteiny (NAC), która może mieć korzystne działanie do co najmniej 48 godzin po przedawkowaniu. Podanie dożylne N-acetylocysteiny jest najbardziej skuteczne w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu. Niemniej jednak, N-acetylocysteinę należy podać również, jeśli czas do zgłoszenia po przedawkowaniu jest dłuższy niż osiem godzin i kontynuować w całym cyklu leczenia. Leczenie N-acetylocysteiną 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 N-acetylocysteiny należy podać doustnie lub dożylnie, możliwie jak najszybciej, w ciągu 8 godzin od zatrucia, jeśli to możliwe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Tramadol, preparaty złożone, kod ATC: N02AX52.

Leki przeciwbólowe

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, niewybiórczo działającym 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 Padolten należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie stosowany przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest podawany w postaci racemicznej, a postaci [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane we krwi. Mimo, że tramadol wchłaniany jest szybko po przyjęciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki produktu Padolten (37,5 mg tramadolu + 325 mg paracetamolu), maksymalne stężenia w surowicy krwi 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, po pojedynczym i wielokrotnym podaniu doustnym produktu Padolten, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnego ze składników czynnych w stosunku do parametrów zaobserwowanych po podaniu każdego z tych składników osobno.

Wchłanianie

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

Po podaniu doustnym produktu, 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 produktu Padolten z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy czy szybkość wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu, dlatego też produkt może być przyjmowany 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 wydaje się ulegać szerokiej dystrybucji do większości tkanek poza tkanką tłuszczową. Rzekoma 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 szeroko 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 przeciwbólowe 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 dwu szlakach metabolicznych: sprzężanie z kwasem glukuronowym bądź siarkowym. Drugi z wymienionych mechanizmów może ulec szybkiemu wysyceniu w przypadku dawek przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P 450 do aktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-beznochinoimina), który w normalnych warunkach jest szybko sprzęgany ze zredukowanym glutationem i wydalaný z moczem po koniugacji z cysteiną i kwasem merkaptomocznym. Jednak w przypadku ostrego przedawkowania ilość tego metabolitu wzrasta.

Wydalanie

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 dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalaný głównie z moczem w zależności od dawki postaci glukoronidów i siarczanów. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych badań nieklinicznych produktu zawierającego tramadol i paracetamol w celu określenia jego działania rakotwórczego lub mutagennego czy wpływu na płodność.

U szczurów, którym podano skojarzenie tramadolu i paracetamolu, nie obserwowano powiązanego działania teratogenego.

Zaobserwowano jego działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód u szczurów, którym podano dawki działające toksycznie u ciężarnych samic (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 teratogenego. Działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód produktu objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby 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.

Standardowe badania mutagenności nie wykazały potencjalnego działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.

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

Badania na zwierzętach wykazały, że tramadol podawany w bardzo dużych dawkach miał wpływ na rozwój narządów, proces kostnienia i śmiertelność nowo narodzonego potomstwa, spowodowane działaniem toksycznym u samic. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność po doustnym podaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców szczurów i 75 mg/kg u samic szczurów.

Szeroko zakrojone badania nie wykazały istotnego ryzyka genotoksycznego 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 u ludzi nie wykazały dotychczas niebezpiecznego wpływu na układ rozrodczy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kollicoat IR [Kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli(winylowego)]
Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokryształiczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Barwnik Opadry II Beige 85F97409:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

Pojemnik na tabletki, okres ważności produktu po pierwszym otwarciu: 50 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe z blistrami (PVC/Al) po 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60 i 90 tabletek.
Pojemnik HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierający 10 tabletek.
Pojemnik HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierający 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa, Polska
tel.: (22) 345 93 00

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

17254

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

26.08.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.04.2013