

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zaldiar Effervescent, (37,5 mg + 325 mg), tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka musująca zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*) i 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletka musująca zawiera 7,8 mmol (lub 179,4 mg) sodu (w postaciach sodu cytrynianu, sodu wodorowęglanu, sacharyny sodowej).
Jedna tabletka musująca zawiera 0,4 mg żółcieni pomarańczowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

Tabletka o powierzchni marmurkowanej, lekko chropowatej, koloru białego do jasnoróżowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

DOROŚLI I MŁODZIEŻ (15 lat i starsi)

Stosowanie produktu leczniczego Zaldiar Effervescent należy ograniczyć do pacjentów, u których w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozważa się stosowanie połączenia tramadolu chlorowodorku 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 musujących leku Zaldiar Effervescent (co odpowiada 75 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg paracetamolu). Dodatkowa dawka może zostać przyjęta w razie konieczności. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 8 tabletek musujących (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu). Produkt należy przyjmować nie częściej niż co 6 godzin.

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

Dzieci

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

Osoby w podeszłym wieku

Mogą być stosowane zwykłe dawki, choć u ochotników w wieku powyżej 75 lat po doustnym podaniu 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 produktu leczniczego Zaldiar Effervescent u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) nie jest zalecane. 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 produktu Zaldiar Effervescent 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 musujące należy przyjmować po rozpuszczeniu w szklance wody.

4.3 Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na tramadol, chlorowodorek, paracetamol, barwnik żółcień pomarańczową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (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 produktem Zaldiar Effervescent 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

Ostrzeżenia

- U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat nie należy stosować dawki większej niż 8 tabletek na dobę. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania produktu nie należy stosować dawki większej od zalecanej i nie należy przyjmować jednocześnie innych produktów zawierających paracetamol (również wydawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodorek bez porady lekarza;
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zaldiar Effervescent u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min);
- Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Zaldiar Effervescent u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 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 produktu Zaldiar Effervescent u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową;
- Produktu leczniczego Zaldiar Effervescent nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów,

gdyż mimo, że tramadolu chlorowodorek wchodzący w jego skład jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów z odstawienia morfiny;

- U pacjentów podatnych na wystąpienie drgawek a także przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, ośrodkowo i miejscowo działające leki przeciwbólowe oraz leczonych tramadolu chlorowodorkiem w zalecanych dawkach opisywano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką skutecznie leczeni i pacjenci podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem leczniczym Zaldiar Effervescent wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Drgawki opisywano u pacjentów leczonych tramadolu chlorowodorkiem w zalecanych dawkach. Ryzyko wystąpienia drgawek jest większe, jeżeli tramadol jest stosowany w dawce większej niż zalecana maksymalna;

- Nie jest zalecane równoczesne stosowanie leków o działaniu agonistyczno-antagonistycznym, np. nalbufiny, buprenorfiny, pentazocyny (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności

Produkt leczniczy Zaldiar Effervescent powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, podatnych na występowanie 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 chlorowodorku mogą wystąpić objawy z odstawienia.

Rzadko opisywano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

Mogą wystąpić objawy odstawiennne, 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 chlorowodorku podczas płytkiej narkozy. Barwnik żółcień pomarańczowa E 110 może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera 7,8 mmol (179,4 mg) sodu w 1 tabletkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z:

- Nieselektywnymi inhibitorami MAO - ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, dezorientacji, nawet śpiączki.
- Selektywnymi inhibitorami MAO typu A – podobnie jak wyżej ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, dezorientacji, nawet śpiączki.
- Selektywnymi inhibitorami MAO typu B - ze względu na pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego będące objawem zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, dezorientacji, nawet śpiączki.

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania:

- z alkoholem, ze względu na nasilanie działania uspokajającego opioidowych leków przeciwbólowych. Wpływ alkoholu na zdolność koncentracji może uczynić niebezpiecznym prowadzenie pojazdów i obsługiwanie urządzeń.
- Należy unikać napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.
- z karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi;

Ryzyko zmniejszenia skuteczności i skrócenia czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w surowicy krwi.

- z opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno - antagonistycznym, (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna).

Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetencyjne blokowanie receptorów i ryzyko wystąpienia zespołu z odstawienia.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- Sporadycznie opisywano wystąpienie zespołu serotoninowego po jednoczesnym zastosowaniu tramadolu chlorowodoru i innych leków serotoninergicznych, jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI) i tryptany. Objawami zespołu serotoninowego mogą być, np. dezorientacja, pobudzenie, gorączka, pocenie się, niezdolność, wzmożenie odruchów, drgawki kloniczne i biegunka.

- Innych opioidów (w tym produktów leczniczych hamujących kaszel i stosowanych w leczeniu substytucyjnym), benzodiazepin, barbituranów.

Zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, zagrażającej życiu w przypadku przedawkowania.

- Innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak inne opioidy (w tym produkty lecznicze hamujące kaszel i stosowane w leczeniu substytucyjnym), 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 zdolność koncentracji może czynić niebezpiecznym prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń.

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

- Innymi lekami hamującymi CYP3A4, jak ketokonazol i erytromycyna - mogą one hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie jego czynnej O-demetylopochothanej. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest zbadane.

- Produktami leczniczymi zmniejszającymi próg drgawkowy, jak bupropion, przeciwdepresyjne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki.

Jednoczesne stosowanie tramadolu chlorowodoru z tymi lekami może zwiększyć ryzyko wystąpienia drgawek.

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

- W ograniczonej liczbie badań, przed- lub pooperacyjne zastosowanie produktu leczniczego 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 lek Zaldiar Effervescent jest produktem leczniczym zawierającym stałe dawki

2 substancji czynnych włącznie z tramadolem, jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

- Dane dotyczące paracetamolu:

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

- Dane dotyczące tramadolu chlorowodoru:

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu w okresie 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 nieistotną.

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

Laktacja

Ponieważ Zalciar Effervescent jest produktem leczniczym zawierającym stałe dawki 2 substancji czynnych włącznie z tramadolu chlorowodorkiem, 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 produktów leczniczych zawierających wyłącznie paracetamol.

▪ Dane dotyczące tramadolu chlorowodorku:

Tramadol i jego metabolity w niewielkich ilościach przenikają do mleka kobiet karmiących piersią.

Niemowlę spożywa z mlekiem matki około 0,1 % zastosowanej dawki. Tramadolu chlorowodorek nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

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

Tramadolu chlorowodorek może powodować senność i zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych inhibitorów OUN (ośrodkowego układu nerwowego). W takim przypadku pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych produktu leczniczego zawierającego tramadol chlorowodorek i paracetamol były: nudności, zawroty głowy i senność, obserwowane u ponad 10% pacjentów.

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

Zaburzenia psychiczne:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): dezorientacja, zmienność nastroju, lęk, nerwowość, euforia, zaburzenia snu;
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): uzależnienie od leku.

Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu:

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

Zaburzenia układu nerwowego:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zawroty głowy, senność;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bóle głowy, drżenie;
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): mimowolne kurcze mięśni, parestezje;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): drgawki, ataksja.

Zaburzenia oka:

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

Zaburzenia ucha i błędnika:

- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): szumy uszne.

Zaburzenia serca:

- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zaburzenia rytmu serca, tachykardia, uczucie kołatania serca.

Zaburzenia naczyniowe:

- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): nadciśnienie, uderzenia gorąca.

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, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia;
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zaburzenia połykania, smoliste stolce.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nadmierne pocenie, 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 $< 1/100$): zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne lub trudne oddawanie moczu i zaleganie moczu), albuminuria.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): dreszcze, bóle w klatce piersiowej.

Badania diagnostyczne:

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

Mimo, iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, które znane są jako związane ze stosowaniem tramadolu chlorowodoru lub paracetamolu, nie można jednak wykluczyć ich wystąpienia.

Tramadolu chlorowodorek

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
 - Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano rzadkie przypadki wystąpienia działania podobnego do występującego po przyjęciu warfaryny, włącznie z wydłużeniem czasu protrombinowego.
 - Rzadkie przypadki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) reakcji nadwrażliwości z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
 - Rzadkie przypadki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) zmian apetytu, osłabienia narządu ruchu oraz zahamowania oddychania.
 - Zaburzenia psychiczne, różniące się międzyosobniczo co do nasilenia i rodzaju (zależne od osobowości i czasu trwania leczenia).
- Należą do nich zmiany nastroju (zwykle podwyższenie, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie), oraz zmiany zdolności poznawczych i odbierania bodźców (np. zaburzenia w podejmowaniu decyzji, behawioralne, percepcji).
- Nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.

- Objawy zespołu z odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia oraz objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych objawów, mogących bardzo rzadko wystąpić po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodorku należą: napady paniki, nasilonego niepokoju, omamy, parestezje, szumy uszne i inne nietypowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Działania niepożądane po zastosowaniu paracetamolu są rzadkie, lecz może wystąpić nadwrażliwość włącznie z wysypką skórą. Opisywano zaburzenia składu krwi obwodowej włącznie z trombocytopenią i agranulocytozą, lecz bez udowodnionego związku przyczynowego z paracetamolem.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu z produktami leczniczymi z grupy warfaryny. W innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy przedawkowania tramadolu chlorowodorku:

W zasadzie należy oczekiwać objawów przedawkowania podobnych do występujących po innych ośrodkowo działających środkach przeciwbólowych (opiodach). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapasć sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowanie paracetamolu:

Przedawkowanie jest przedmiotem szczególnej troski u małych dzieci. Objawami zatrucia paracetamolem w ciągu pierwszych 24 godzin są: błądź, 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 prowadzi 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.
- Należy podtrzymywać czynność układu krążenia i oddychania.
- Przed rozpoczęciem leczenia, należy możliwie szybko pobrać krew w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w surowicy krwi i wykonania prób wątrobowych.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku leczenia i powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) a ich 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. Z tych powodów zabiegi te nie są odpowiednim postępowaniem w leczeniu przedawkowania tramadolu.

Wdrożenie natychmiastowego leczenia jest podstawowym elementem w leczeniu przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjenta należy bezzwłocznie umieścić w szpitalu celem obserwacji medycznej i każda osoba dorosła lub dorastająca, która przyjęła ok. 7,5 g lub więcej 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 przedawkowaniu w celu oceny ryzyka rozwoju 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 jej zastosowania w ciągu 8 godzin od spożycia paracetamolu. Należy ją również podać, jeżeli upłynęło więcej niż 8 godzin od przedawkowania i kontynuować w ciągu całego kursu 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: Inne opioidy, tramadol - produkty lecznicze złożone, kod ATC: N 02 AX 52.

LEKI PRZECIWBÓLOWE

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy jego działania przeciwbólowego to hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie zalecanych dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Podobnie, nie zaburza 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 i może to być działanie zarówno ośrodkowe jak i obwodowe.

Zaldiar Effervescent jest produktem leczniczym umiejscowionym na drugim stopniu drabiny analgetycznej według podziału WHO i zgodnie z tym powinien być stosowany pod nadzorem lekarza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest mieszaniną racemiczną a izomery [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane we 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 produktu leczniczego Zaldiar Effervescent maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą odpowiednio: 94,1 ng/ml dla +/- tramadolu i 4,0 μ g/ml dla paracetamolu i stwierdza się je po 1,1 h (+/-tramadol) i 0,5 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszą: 5,7 h dla +/-tramadolu i 2,8 h dla paracetamolu. Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie produkt leczniczy Zaldiar Effervescent w dawkach jednorazowych i wielokrotnych, nie

zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych produktu 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 produktu leczniczego Zaldiar Effervescent, 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 nie ma znaczącego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy ani zakres wchłaniania tramadolu ani paracetamolu. Dlatego Zaldiar Effervescent 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 w większości tkanek ustroju z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Jego jawna objętość dystrybucji wynosi ok. 0,9 l/kg. Stosunkowo małe (ok. 20%) jest wiązanie paracetamolu z białkami osocza.

Metabolizm:

Tramadol jest szybko metabolizowany po przyjęciu doustnym. Około 30% przyjętej dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, natomiast 60% jest wydalane 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 podczas podawania wielokrotnego. Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch głównych szlakach metabolicznych: sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarczanami. 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), który w normalnych warunkach jest szybko sprzęgany ze zredukowanym glutationem i wydalaný z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Jednak w przypadku masowego przedawkowania stężenie tego metabolitu jest zwiększone.

Wydalanie:

Tramadol i jego metabolity są wydalone głównie w moczu.

Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalaný głównie z moczem w postaci zależnego od dawki tworzenia sprzężonych glukuro- i siarczano- pochodnych. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalaný w moczu 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 produktu leczniczego Zaldiar Effervescent (tramadol + paracetamol), określających jego działanie rakotwórcze, mutagenne czy wpływ na płodność.

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

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne produktu i uszkodzające 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 uszkodzające płód produktu leczniczego objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby dodatkowych żeber. Dawki mniejsze, o mniejszym działaniu toksycznym na samice 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 chlorowodoru u ludzi.

W badaniach na zwierzętach z użyciem bardzo dużych dawek tramadolu chlorowodoru 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 chlorowodoru 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 produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny
Powidon K 30
Sodu wodorowęglan
Makrogol 6000
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Aromat pomarańczowy
Potasu acesulfam
Sacharyna sodowa
Żółcień pomarańczowa (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki musujące pakowane w blistry miękkie:
2 lata.

Tabletki musujące pakowane w tuby polipropylenowe:

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

Tabletki musujące pakowane w tuby polipropylenowe: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Tabletki musujące pakowane w blistry miękkie:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Tabletki musujące pakowane w tuby polipropylenowe:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Należy przechowywać w szczelnie zamkniętym oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki musujące produktu leczniczego Zaldiar Effervescent są pakowane w:

1. Blister miękki z folii aluminiowej z zewnętrzną warstwą z PET, z wewnętrzną warstwą z PE zawierający 2, 4, 6 lub 10 tabletek musujących w tekturowym pudełku.
Opakowanie jednostkowe zawiera: 2 tabletki musujące (1x2), 10 tabletek musujących (5x2), 20 tabletek musujących (5x4) lub 30 tabletek musujących (5x6) lub 50 tabletek musujących (5x10).
2. Tuba z PP ze środkiem pochłaniającym wilgoć z zamknięciem z PP zawierająca 10 tabletek musujących w tekturowym pudełku.
Opakowanie jednostkowe zawiera 10 tabletek musujących (1x10), 20 tabletek musujących (2x10) lub 30 tabletek musujących (3x10).

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: 16461

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

08.02.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.07.2012