

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Bładożółta tabletki powlekana z zaznaczonym logo wytwórcy ∞ z jednej strony i T5 z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

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

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

Zaleca się rozpocząć leczenie od 2 tabletek produktu Zaldiar (co odpowiada 75 mg tramadolu i 650 mg paracetamolu). W razie konieczności dalszego stosowania produktu dawka dobową nie powinna wynosić więcej niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu).

Produkt należy przyjmować nie częściej niż co 6 godzin.

Produktu leczniczego Zaldiar 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, 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 u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu 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 nerek lub wątroby. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani lub z niewydolnością wątroby

Nie stosować produktu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3.). Nie zaleca się stosowania produktu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tramadol, chlorowodorek, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 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 zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat nie należy stosować dawki większej niż 8 tabletek produktu Zaldiar na dobę. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania należy poinstruować pacjentów, aby nie przekraczali oni maksymalnej zalecanej dawki i nie przyjmowali jednocześnie leków (w tym wydawanych bez recepty) zawierających paracetamol lub tramadol bez konsultacji z lekarzem. Przedawkowanie paracetamolu może spowodować u niektórych pacjentów uszkodzenie toksyczne wątroby.
- Nie zaleca się stosowania produktu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. Produkt Zaldiar należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych. W przypadkach umiarkowanego uszkodzenia wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami.

- Nie zaleca się stosowania produktu Zaldiar u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową. Produkt Zaldiar należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddechowymi.
- Produktu nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów, gdyż mimo, że tramadol wchodzący w skład produktu jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi ich objawów odstawiennych.
- Opisywano wystąpienie drgawek po zastosowaniu tramadolu w zalecanych dawkach u podatnych pacjentów lub pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie: z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne, neuroleptyki, ośrodkowo i miejscowo działające leki przeciwbólowe. Pacjenci z padaczką lub drgawkami w wywiadzie oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego mogą być leczone produktem Zaldiar wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne.
Opisywano wystąpienie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanym zakresie dawek. Ryzyko wystąpienia drgawek jest większe u pacjentów stosujących tramadol w dawce większej niż maksymalna.
- Nie zaleca się stosowania łącznie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistycznym - antagonistycznym, np. buprenorfiną, nalbufiną, pentazocyną (patrz punkt 4.5).
- Produkt Zaldiar należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów po urazach głowy, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.
- Produkt Zaldiar należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów we wstrząsie.
- Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.
- Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Niewydolności nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

Ryzyko jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zaldiar i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze, może powodować działanie uspokajające, depresję

oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na takie zagrożenia jednoczesne przepisywanie takich produktów leczniczych o działaniu uspokajającym powinno być ograniczone do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Zaldiar jednocześnie z uspokajającymi produktami leczniczymi, należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę produktu Zaldiar, a czas jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Stan pacjentów należy ściśle monitorować w celu wykrycia wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i działania uspokajającego. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego — stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Zazwyczaj odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek. Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują: splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem. Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

<u>Populacja</u>	<u>Częstość występowania, %</u>
Afrykańska (etiopska)	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północnoeuropejska	1% do 2%

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci (po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego), wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów.

Należy regularnie monitorować kliniczną konieczność stosowania leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów i u pacjentów nadużywających leki lub uzależnionych od nich w wywiadzie, leczenie powinno być krótkotrwałe i pod kontrolą lekarza.

Objawy reakcji odstawiennych, podobne do objawów po odstawieniu opiatów, mogą pojawić się nawet po stosowaniu dawek leczniczych oraz w razie leczenia krótkotrwałego (patrz punkt 4.8).

Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie produktem Zaldiar, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych. Reakcji odstawiennych można uniknąć poprzez stosowanie mniejszych dawek podczas kończenia terapii, zwłaszcza po stosowaniu leku przez długi czas.

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

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie z:

- Nieselektywnymi Inhibitorami MAO

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, nadmiernego pocenia, drżeń, stanów splątania, nawet śpiączki.

- Selektownymi Inhibitorami MAO typu A

Podobnie jak wyżej, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, nadmiernego pocenia, drżeń, stanów splątania, nawet śpiączki.

- Selektownymi Inhibitorami MAO typu B

Ze względu na ryzyko wystąpienia pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego będącego objawem zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, nadmiernego pocenia, drżeń, stanów splątania, nawet śpiączki.

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:

- alkoholem

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych analgetyków.

Wpływ alkoholu na zdolność koncentracji może być niebezpieczny w przypadku prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Należy unikać napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi

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

- opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno - antagonistycznym, np. buprenorfiną, nalbufiną, pentazocyną.

Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i leków serotoninergicznych, 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, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- Innych opioidów (w tym produktów hamujących kaszel i stosowanych w leczeniu substytucyjnym). 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), inne leki przeciwłkowe, nasenne, przeciwdepresyjne wykazujące działanie sedatywne, leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, talidomid i baklofen.
Leki te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Ich wpływ na zdolność koncentracji może być niebezpieczny w przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
- *Uspokajających produktów leczniczych takich jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze*
Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne zwiększa ryzyko działania uspokajającego, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na OUN. Dawka produktu leczniczego Zalciar i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).
- Ze względu na opisywane zwiększenie wskaźnika INR podczas jednoczesnego stosowania produktu Zalciar i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn uzasadnione jest okresowe oznaczanie czasu protrombinowego.
- Innych leków hamujących 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.
- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi i innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- W ograniczonej liczbie badań opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których przed lub po zabiegu operacyjnym zastosowano, jako lek przeciwwymiotny, antagonistę receptorów serotoninowych 5-HT₃ - ondansetron.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ Zaldiar jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- Dane dotyczące paracetamolu:

Liczne dane dotyczące kobiet w ciąży nie wykazują wad rozwojowych, ani toksyczności dla płodu i (lub) noworodka. Badania epidemiologiczne dotyczące rozwoju neurologicznego u dzieci narażonych na paracetamol *in utero* nie przynoszą rozstrzygających wyników. Jeśli jest to klinicznie konieczne, paracetamol może być stosowany w czasie ciąży, jednak należy go stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas i możliwie najniższą częstotliwość.

- Dane dotyczące tramadolu:

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu w okresie ciąży nie powinien on być stosowany u ciężarnych kobiet. Tramadol stosowany w okresie przed- i okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienego u noworodka.

Karmienie piersią

Ponieważ Zaldiar jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- Dane dotyczące paracetamolu:

Paracetamol przenika do mleka kobiecego w ilościach nieistotnych klinicznie. W dostępnych dotąd publikacjach nie stwierdza się przeciwwskazań do karmienia piersią w czasie stosowania przez kobiety karmiące produktów zawierających wyłącznie paracetamol.

- Dane dotyczące tramadolu:

Okolo 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiecym. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zażyciu przez matkę dawki do 400 mg w ciągu doby, średnia dawka tramadolu przyjęta przez karmione piersią niemowlęta, wynosi 3% dawki przeliczonej na masę ciała matki. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia tramadolem. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

Płodność

Wyniki badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują na to, by tramadol wywierał wpływ na płodność.

Badania na zwierzętach wykazały potencjalnie szkodliwy wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu połączenia tramadolu i paracetamolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych inhibitorów OUN (ośrodkowego układu nerwowego). W takim przypadku pacjent nie

powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Zaburzenia serca :

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

Zaburzenia naczyniowe:

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

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, niepamięć.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): ataksja, drgawki, zaburzenia mowy, omdlenie.
- Częstość nieznana: zespół serotoninowy.

Zaburzenia ucha i błędnika:

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

Zaburzenia psychiczne:

- Często ($\geq 1/100$ do $1/10$): stan splątania, zmienność nastroju, lęk, nerwowość, euforia, zaburzenia snu.
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): depresja, omamy, koszmary senne.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): majaczenie, uzależnienie od leku.

Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu:

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

Zaburzenia oka:

- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): nieostre widzenie, mioza (zwężenie źrenic), rozszerzenie źrenic (mydriasis).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): duszność.
- Częstość nieznana: czkawka.

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 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 $< 1/10$): 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 $< 1/100$): albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Z częstością występowania „częstość nieznana” (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych): hipoglikemia, kwasica metaboliczna z dużą luką anionową.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Mimo, iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania innych produktów zawierających pojedynczo tramadol lub paracetamol, nie można jednak wykluczyć możliwości ich wystąpienia.

Tramadol:

- 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 ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksji.
- Rzadkie przypadki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) zmian apetytu, osłabienia mięśni szkieletowych oraz zahamowania oddychania.
- Różniące się międzyosobniczo co do nasilenia i rodzaju, zależne od czasu leczenia zaburzenia psychiczne, jak zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie), oraz zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów.
- Nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Objawy zespołu odstawienia, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych występujących po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru należą: napady paniki, nasilony niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

- Zaburzenia endokrynologiczne: w literaturze odnotowano przypadki SIADH (zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego), chociaż związek przyczynowy tramadolu nie został ustalony.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipoglikemia z nieznaną częstością występowania, w literaturze odnotowano przypadki hiponatremii, choć nie ustalono związku przyczynowego z tramadolem.

Paracetamol:

- Działania niepożądane po zastosowaniu paracetamolu są rzadkie, lecz może wystąpić nadwrażliwość włącznie z wysypką skórą. Opisano zaburzenia składu krwi obwodowej włącznie z trombocytopenią i agranulocytozą, lecz bez udowodnionego związku przyczynowego ze stosowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z warfaryną lub produktami z grupy kumaryn. W innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy przedawkowania tramadolu:

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

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie jest przedmiotem szczególnej troski u małych dzieci. Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin są: błądź, nudności, wymioty, brak apetytu i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się od 12 do 48 godzin po spożyciu leku. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkich przypadkach

niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą brodawek nerkowych może rozwinąć się nawet bez obecności ciężkiego uszkodzenia wątroby. Opisywano przypadki zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Uszkodzenie wątroby możliwe jest u dorosłych po przyjęciu 7,5 – 10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle, po dawkach terapeutycznych paracetamolu, odpowiednio wiązany 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 oznaczanie co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Należy zastosować opróżnienie żołądka poprzez wywołanie wymiotów (u pacjenta przytomnego) poprzez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy podtrzymywać podstawowe czynności życiowe, jak utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia. W przypadku zahamowania oddychania należy zastosować nalokson. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam.
- Tramadol w minimalnym stopniu jest eliminowany z surowicy metodą hemodializy i hemofiltracji. Dlatego zabiegi te nie są odpowiednim postępowaniem w leczeniu przedawkowania produktu Zaldiar.

Wdrożenie natychmiastowego leczenia jest podstawowym elementem w leczeniu przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjenta należy bezzwłocznie umieścić w szpitalu. Każdej osobie dorosłej lub dorastającej młodzieży, która przyjęła około 7,5 g paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin i każdemu dziecku, które przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin należy wykonać opróżnienie (płukanie) żołądka. Stężenia paracetamolu w surowicy należy oznaczyć po 4 godzinach po spożyciu w celu możliwości oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne zastosowanie doustnie metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny, które mogą działać korzystnie w ciągu 48 godzin od przedawkowania. Dożylnie stosowana N-acetylocysteina jest najbardziej skuteczna w przypadku rozpoczęcia leczenia nią w ciągu 8 godzin od spożycia paracetamolu, chociaż należy ją również podać, jeżeli upłynęło więcej niż 8 godzin od przedawkowania i kontynuować przez cały cykl 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: Opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi; tramadol i paracetamol, kod ATC: N 02 AJ13.

LEK PRZECIWBÓLOWY

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, nieselektywnego agonistę receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy składające się na jego działanie przeciwbólowe, to hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie zalecanych dawek terapeutycznych 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, może to być działanie zarówno ośrodkowe jak i obwodowe.

Zaldiar jest produktem leczniczym umiejscowionym na drugim stopniu drabiny analgetycznej według podziału WHO i zgodnie z tym należy go stosować 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 paracetamolu z tramadolem (37,5 mg + 325 mg) maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą odpowiednio: 64,3/55,5 ng/ml dla +/- tramadolu i 4,2 μ g/ml dla paracetamolu i są osiągane odpowiednio po 1,8 h (+/-tramadol) i 0,9 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszą: 5,1/4,7 h dla +/-tramadolu i 2,5 h dla paracetamolu.

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie produkt Zaldiar, 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 Zaldiar, paracetamol wchłaniany jest szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi w ciągu 1 godziny i czas ten nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Posiłek nie ma znaczącego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy ani zakres wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu i dlatego Zaldiar może być stosowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja:

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Paracetamol wydaje się mieć dużą objętość dystrybucji w większości tkanek ustroju z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Jego jawna objętość dystrybucji wynosi ok. 0,9 l/kg. Stosunkowo małe (około 20%) jest wiązanie paracetamolu z białkami osocza.

Metabolizm:

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

Tramadol jest metabolizowany poprzez O-demetylację (katalizowaną przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1, i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 jest dalej metabolizowany poprzez N-demetylację i koniugację z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w surowicy metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma działanie przeciwbólowe i działa silniej od leku macierzystego. Stężenia w surowicy metabolitu M1 są kilka razy mniejsze niż tramadolu, a jego udział w działaniu klinicznym nie zmienia się raczej podczas podawania wielokrotnego. Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie tramadolu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch 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 wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W przypadku dużego przedawkowania stężenie tego metabolitu jest zwiększone.

Eliminacja:

Tramadol i jego metabolity są wydalone głównie z moczem.

Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on nieco krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci powstających w zależności od dawki glukuro- i siarczano- pochodnych. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania zarówno tramadolu jak i paracetamolu jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych odrębnych badań produktu złożonego tramadol/paracetamol na zwierzętach, które mogłyby określić jego działanie rakotwórcze, mutagenne czy wpływ na płodność.

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

Zaobserwowano jednak działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód u szczurów, którym podano dawkę działającą toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg mc. tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u człowieka. Po zastosowaniu tej dawki nie stwierdzono jednak działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód produktu leczniczego, objawiało się między innymi 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 chlorowodoru 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. W badaniach toksykologicznych wymaganych do rejestracji nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic. Opublikowane dane sugerują niekorzystny wpływ tramadolu na funkcje seksualne i jądra samców u gryzoni, potencjalnie powodujące upośledzenie płodności.

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.

Nie są dostępne konwencjonalne badania z zastosowaniem obecnie przyjętych standardów oceny toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna,

skrobia żelowana,

karboksymetyloskrobia sodowa,

skrobia kukurydziana,

magnezu stearynian

Skład otoczki: Opadry Light Yellow YS-1-6382-G (hypromeloza 2910 3 cP, hypromeloza 2910 6 cP, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E 172), polisorbat 80), воск Carnauba.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki produktu Zaldiar pakowane są w blistry Papier/PET/Aluminium/PVC (blister zabezpieczający przed dostępem dzieci) po 2, 10, 20, 30, 50 i 90 tabletek (1 blister 2 tabletki oraz 1, 2, 3 lub 5 blisterów po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 10733

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 października 2013.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO