CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palgotal, 75 mg + 650 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Lekko żółtawobrązowe, podłużne, dwuwypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po obydwu stronach, o wymiarach 18 x 9 mm, o promieniu 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palgotal jest wskazany do objawowego leczenia umiarkowanego do ciężkiego bólu u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
Stosowanie produktu leczniczego Palgotal powinno być ograniczone do pacjentów, u których umiarkowany do ciężkiego ból wymaga skojarzonego zastosowania tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)
Stosowanie produktu leczniczego Palgotal powinno być ograniczone do pacjentów, u których umiarkowany do ciężkiego ból wymaga jednoczesnego zastosowania tramadolu i paracetamolu.
Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i osobniczej reakcji pacjenta.
Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przeciwbólową.
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Palgotal to jedna tabletka. W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, jednak nie więcej niż 4 tabletki (odpowiadające 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.
Odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być krótszy niż 6 godzin.
Produktu leczniczego Palgotal nie należy pod żadnym pozorem stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli wymagane jest wielokrotne lub długotrwałe podawanie produktu leczniczego Palgotal ze względu na charakter i nasilenie choroby, należy wówczas uważnie i regularnie monitorować stan pacjenta (wraz z przerwami w leczeniu, jeśli będzie to możliwe), aby ocenić konieczność kontynuowania terapii.

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

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku (do 75 lat) bez jawnej klinicznie niewydolności wątroby lub nerek nie ma zwykle konieczności dostosowania dawkowania. U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) wydalanie leku może być przedłużone. Z tego względu, w razie potrzeby, należy wydłużyć przerwę pomiędzy kolejnymi dawkami, stosownie do potrzeb danego pacjenta.

Zaburzenia czynność nerek i (lub) dializa
U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy ostrożnie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami, stosownie do potrzeb danego pacjenta.
Ze względu na obecność tramadolu, stosowania produktu Palgotal nie zaleca się u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 10 a 30 ml/min), odstęp między dawkami należy zwiększyć do 12 godzin.
Eliminacja tramadolu przez hemodializę lub hemofiltrację jest bardzo powolna, dlatego zwykle nie trzeba podawać dodatkowej dawki po dializie w celu utrzymania efektu przeciwbólowego.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z niewydolnością wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy ostrożnie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami stosownie do potrzeb danego pacjenta (patrz punkt 4.4).
Ze względu na zawartość paracetamolu, produktu Palgotal nie należy podawać pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu.

Cele leczenia i zakończenie leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Palgotal należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz i pacjent powinni pozostawać w częstym kontakcie w celu oceny zasadności kontynuowania leczenia, rozważenia jego przerwania i dostosowania dawek w razie konieczności. Gdy leczenie pacjenta tramadolem nie jest już konieczne, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli brak odpowiedniej kontroli bólu, należy rozważyć możliwość występowania u pacjenta hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, analgetykami o działaniu ośrodkowym, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Stosowanie u pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy lub w ciągu dwóch tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Padaczka niedostatecznie kontrolowana lekami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia
U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, nie należy przekraczać maksymalnej dawki 4 tabletek produktu leczniczego Palgotal. Aby uniknąć przypadkowego przedawkowania, należy polecić pacjentom, aby nie przyjmowali dawki większej niż zalecana i nie stosowali jednocześnie innego produktu leczniczego zawierającego paracetamol (w tym bez recepty), ani tramadolu chlorowodorku, bez zalecenia lekarza.
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Palgotal u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
Nie należy stosować produktu leczniczego Palgotal u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Niebezpieczeństwa wynikające z przedawkowania paracetamolu są większe u pacjentów z poalkoholową chorobą wątroby bez marskości. W przypadkach umiarkowanych należy wziąć od uwagę możliwość ostrożnego wydłużenia okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.
Produkt leczniczy Palgotal nie jest zalecany w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
Tramadol nie jest odpowiedni do leczenia zastępczego u pacjentów uzależnionych od opioidów. Pomimo, że tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi on objawów wynikających z odstawienia morfiny.
U pacjentów ze skłonnością do drgawek, przyjmujących tramadol lub u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, zwłaszcza selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, analgetyki o działaniu ośrodkowym lub środki miejscowo znieczulające, obserwowano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką kontrolowaną lekami lub pacjenci ze skłonnością do drgawek powinni stosować produkt leczniczy Palgotal wyłącznie wtedy, jeśli istnieją uzasadnione ku temu okoliczności.
U pacjentów stosujących tramadol w zalecanych dawkach zaobserwowano występowanie drgawek. Ryzyko to może być zwiększone, gdy przyjmowane dawki tramadolu będą większe niż górna granica zalecanej dawki.
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania agonistów-antagonistów receptorów opioidowych (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

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 i innymi źródłami niedoboru glutationu (np. alkoholizm w fazie przewlekłej), 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.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pochodne leki
Jednoczesne stosowanie produktu Palgotal i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pochodnych leków może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na to ryzyko, jednoczesne zalecanie leków uspokajających należy zarezerwować dla pacjentów, u których zastosowanie alternatywnych sposobów leczenia nie jest możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Palgotal jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, przez najkrótszy możliwy czas.
Pacjentów należy starannie obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym, szczególnie zalecane jest poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania w czasie snu
Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób

zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Niewydolność 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.

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 oraz 4.9).
Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków 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 lub objawy dotyczące układu pokarmowego.
Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. 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, 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:

Populacja	**Częstość występowania (%)**
Afrykańska (etiopska)	29
Afroamerykańska	3.4 – 6.5
Azjatycka	1.2 – 2
Kaukaska	3.6 – 6.5
Grecka	6.0
Węgierska	1.9
Północnoeuropejska	1 – 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

uśmierzenia bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważne 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.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów (OUD, ang. *opioid use disorder*) mogą rozwinąć się po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak Palgotal. Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Palgotal może prowadzić do wystąpienia OUD. Wyższa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Palgotal może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z nadużywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), oraz u aktualnych użytkowników tytoniu lub u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym stwierdzono występowanie innych zaburzeń psychicznych (np. ciężka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem lecznicznym Palgotal należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan odstawienia leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy również poinformować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. W razie wystąpienia takich objawów należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem.

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie przyjmowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią takie przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania
Nieselektywne inhibitory MAO
Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

Selektywne inhibitory MAO typu A
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

Selektywne inhibitory MAO typu B
Ośrodkowe objawy pobudzenia sugerujące wystąpienie zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.
W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO, konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z

Alkoholem

Alkohol zwiększa działanie sedatywne analgetyków opioidowych. Wpływ na szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi
Ryzyko osłabienia skuteczności i skrócenia czasu działania tramadolu ze względu na zmniejszenie jego stężenia w osoczu.

Opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania
Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRIs), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych oraz innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak: bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabiniol).
Jednoczesne zastosowanie w celach terapetycznych tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRIs), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), tryptany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu substytucyjnym), barbiturany
Zwiększone ryzyko depresji oddechowej, która w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.

Inne leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak: inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu substytucyjym), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki anksjolityczne, leki nasenne, przeciwdepresyjne wykazujące działanie uspokajające, przeciwhistaminowe wykazujące działanie uspokajające, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, talidomid i baklofen.
Leki te mogą spowodować nasilenie depresji ośrodkowego układu nerwowego. Może to stwarzać zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub pochodne leki
Ze względu na addytywne działanie hamujące ośrodkowy układ nerwowy, jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pochodne leki, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie Palgotalu z gabapentynoidami (gabapentyną i pregabaliną) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głębokie uspokojenie, śpiączkę lub zgon.

Jeśli istnieją wskazania medyczne, należy okresowo oznaczać czas protrombinowy podczas podawania produktu leczniczego Palgotal jednocześnie z lekami z grupy warfaryny, ze względu na doniesienia o zwiększaniu wartości wskaźnika INR.
Inne leki o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, które mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.
Szybkość wchłaniania paracetamolu może być zwiększona przez metoklopramid lub domperidon,

a zmniejszona przez cholestyraminę.
W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego zastosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT3 - ondansetronu, wykazano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem 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 produkt leczniczy Palgotal jest złożonym produktem leczniczym, zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, nie należy go stosować w okresie ciąży.

Paracetamol
Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

Tramadol
Nie należy stosować tramadolu w okresie ciąży, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania w tym okresie. Tramadol podawany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość macicy. U noworodków lek może powodować zmiany częstości oddechów, które są zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia u noworodka po porodzie zespołu odstawiennego, wynikającego z uzależnienia.

Karmienie piersią
Ponieważ produkt leczniczy Palgotal jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

Paracetamol
Paracetamol wydzielany jest do mleka kobiecego, ale w ilościach nieistotnych klinicznie. Zgodnie z dostępnymi danymi, karmienie piersią nie jest przeciwwskazane u kobiet przyjmujących leki jednoskładnikowe, zawierające wyłącznie paracetamol.

Tramadol
Około 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 koniecznie po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

Płodność
Nadzór po wprowadzeniu do obrotu nie wskazuje na to, że tramadol wpływa na płodność. Nie wykazano w badaniach na zwierzętach wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań nad płodnością z zastosowaniem połączenia tramadolu i paracetamolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. W przypadku wystąpienia takiego działania, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie badań klinicznych, w których stosowano połączenie paracetamolu z tramadolem, należą: nudności, zawroty głowy i senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
- Nieznana: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne
- Często: stan splątania, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, nastrój euforyczny), zaburzenia snu
- Niezbyt często: depresja, halucynacje, koszmary senne
- Rzadko: uzależnienie od leku, majaczenie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu
- Bardzo rzadko: nadużywanie leku

Zaburzenia układu nerwowego
- Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność
- Często: ból głowy, drżenie
- Niezbyt często: mimowolne skurcze mięśni, parestezje, amnezja
- Rzadko: ataksja, drgawki, omdlenia, zaburzenia mowy
- Nieznana: zespół serotoninowy (patrz punkty 4.4 i 4.5)

Zaburzenia oka
- Rzadko: niewyraźne widzenie, zwężenie źrenicy, rozszerzenie źrenicy

Zaburzenia ucha i błędnika
- Niezbyt często: szumy uszne

Zaburzenia serca
- Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe
- Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
- Niezbyt często: duszność
- Nieznana: czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit
- Bardzo często: nudności
- Często: wymioty, zaparcie, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia
- Niezbyt często: zaburzenia połykania, smoliste stolce

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
- Często: nadmierna potliwość, świąd
- Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
- Niezbyt często: albuminuria, zaburzenia mikcji (dyzuria i zatrzymanie moczu)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
- Niezbyt często: dreszcze, ból w klatce piersiowej

Badania diagnostyczne
- Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Nie można wykluczyć występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu, chociaż nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych:

Tramadol
- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Obserwacje po wprowadzeniu tramadolu do obrotu wykazały rzadkie przypadki jego wpływu na działanie warfaryny, w tym na wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki: reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja.
- Rzadkie przypadki: zmiany apetytu, osłabienie układu ruchu i depresja oddechowa.
- Po podaniu tramadolu mogą pojawić się zaburzenia psychiczne, które różnią się nasileniem i rodzajem u poszczególnych osób (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Mogą to być zmiany nastroju (zazwyczaj euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) i zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- Obserwowano nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Mogą pojawić się następujące objawy zespołu odstawiennego, podobne do objawów występujących po odstawieniu opioidów: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i objawy dotyczące żołądka i jelit. Inne objawy, które występowały bardzo rzadko, po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodorku: napady paniki, nasilony lęk, halucynacje, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol
- Paracetamol rzadko wywołuje działania niepożądane; może jednak wystąpić nadwrażliwość, w tym wysypka skórna. Istnieją doniesienia o powikłaniach hematologicznych, w tym trombocytopenii i agranulocytozie, ale nie musiały one być powiązane przyczynowo ze stosowaniem paracetamolu.
- Częstość nieznana: hemoliza u pacjentów z istniejącą wcześniej ciężką niedokrwistością hemolityczną lub niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.
- Wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy zgłaszano z nieznaną częstością.
- Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową z częstością występowania „częstość nieznana" (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).
- Dostępnych jest kilka doniesień sugerujących, że paracetamol podawany łącznie z lekami z grupy warfaryn może powodować hipoprotrombinemię. W innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego.
- Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, osutka krostkowa).

Uzależnienie od leków
Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Palgotal może prowadzić do rozwoju uzależnienia od leku, nawet stosowanego w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od narkotyków może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

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.

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 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
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Palgotal jest produktem leczniczym złożonym z dwóch substancji czynnych.
W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy związane z toksycznością tramadolu, paracetamolu lub obu tych substancji czynnych jednocześnie.

Objawy
Tramadol
Zasadniczo przy zatruciu tramadolem oczekuje się wystąpienia objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych analgetyków o działaniu ośrodkowym (opioidy); są to, w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki oraz depresja oddechowa mogąca prowadzić do zatrzymania oddechu.

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).
Paracetamol
Przedawkowanie ma szczególne znaczenie w przypadku małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24. godzin to: bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się od 12. do 48. godzin po przyjęciu leku.
Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia może dojść do niewydolności wątroby, prowadząc do encefalopatii, śpiączki i zgonu.
Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych może rozwinąć się nawet przy braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Uszkodzenie wątroby może wystąpić u osób dorosłych po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5 - 10 g lub więcej. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle w dostatecznym stopniu wiązanego przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkankami wątroby.

Postępowanie w nagłych przypadkach
- Przetransportować pacjenta natychmiast do specjalistycznego oddziału.
- Utrzymywać czynność układu krążenia i oddechowego.
- Przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu, należy pobrać próbkę krwi, w celu oznaczenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu oraz wykonania testów wątrobowych.
- Testy czynności wątroby należy wykonać na początku leczenia (przy stwierdzeniu przedawkowania) i następnie powtarzać co 24 godziny. Zwykle obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ASAT, ALAT), które normalizuje się po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek, prowokując u pacjenta wymioty (jeśli jest przytomny) poprzez drażnienie gardła lub wykonując płukanie żołądka.
- Należy wdrożyć postępowanie podtrzymujące, takie jak: utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; należy podać nalokson w celu odwrócenia depresji oddechowej; drgawki można opanować podając diazepam.
- Tramadol w znikomym stopniu jest eliminowany z surowicy metodą hemodializy lub hemofiltracji. Z tego względu leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Palgotal za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednią metodą detoksykacji.

W leczeniu przedawkowania paracetamolu kluczowe znaczenie ma natychmiastowe wdrożenie leczenia. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjentów należy skierować pilnie do szpitala celem objęcia ich natychmiastową opieką medyczną. Każdą osobę dorosłą lub młodzież, która przyjęła paracetamol w dawce około 7,5 g lub więcej w ciągu ostatnich 4 godzin lub dziecko, które przyjęło 150 mg/kg m.c. paracetamolu w ciągu ostatnich 4 godzin, należy poddać płukaniu żołądka. Stężenia paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie co najmniej 4 godzin od przedawkowania, aby możliwe było dokonanie oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (na podstawie nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylne podanie N-acetylocysteiny (NAC), które mogą mieć korzystny wpływ w okresie do 48 godzin po przedawkowaniu.
Podanie dożylne N-acetylocysteiny przynosi najlepsze efekty, gdy zostanie rozpoczęte w ciągu 8 godzin od przedawkowania.
N-acetylocysteinę należy nadal podawać, jeśli czas od przedawkowania do wystąpienia objawów jest dłuższy niż 8 godzin i kontynuować przez cały okres leczenia. Leczenie N-acetylocysteiną należy rozpocząć natychmiast, gdy podejrzewa się znaczne przedawkowanie. Dostępne muszą być ogólne środki podtrzymujące.

Niezależnie od zgłaszanej ilości przyjętego paracetamolu, odtrutkę dla paracetamolu w postaci N-acetylocysteiny należy podawać doustnie lub dożylnie najszybciej jak to możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analgetyki, opioidy w połączeniu z nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi, kod ATC: N02AJ13.

Tramadol jest analgetykiem opioidowym, który działa na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ, δ, i κ, ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ. Inne mechanizmy, które przyczyniają się do działania przeciwbólowego, to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny i zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie powoduje depresji oddechowej. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Działanie na układ krążenia jest zasadniczo niewielkie. Siła działania tramadolu równa jest jednej dziesiątej do jednej szóstej siły działania morfiny.
Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznany i może zawierać działania ośrodkowe i obwodowe.
Połączenie tramadolu z paracetamolem należy do leków przeciwbólowych II stopnia drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO i powinno być właściwie stosowane przez lekarza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol stosuje się w postaci racemicznej, a postacie [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane we krwi. Chociaż tramadol ulega szybkiemu wchłonięciu po przyjęciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.
Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki tramadolu z paracetamolem (37,5 mg tramadolu + 325 mg paracetamolu), maksymalne stężenia w surowicy wynoszą 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 μg/ml (paracetamol) i są osiągane odpowiednio po 1,8 godziny [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 godziny (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszą 5,1/4,7 godziny [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 godziny (paracetamol).
Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych z udziałem zdrowych ochotników, po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol, w dawkach odpowiednio 37,5 mg i 325 mg, 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 wchłania się szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia całkowita biodostępność pojedynczej dawki 100 mg wynosi około 75%. Po podaniu wielokrotnym biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%.
Po podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie paracetamolu w surowicy osiągane jest w ciągu jednej godziny i nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem. Doustne podanie produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy czy szybkość wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu. W związku z tym produkt leczniczy Palgotal można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja
Tramadol ma wysokie powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta}$ =203 ± 40 l). Wiązanie z białkami osocza wynosi około 20%.
Paracetamol podlega szerokiej dystrybucji w większości tkanek organizmu, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Względnie niewielka część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Tramadol podlega intensywnemu metabolizmowi po podaniu doustnym. Około 30% przyjętej dawki wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej, podczas gdy 60% przyjętej dawki wydalana jest w postaci metabolitów.
Tramadol metabolizowany jest na drodze O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 podlega dalszemu metabolizmowi na drodze N-demetylacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w biotransformacji tramadolu może wpływać na stężenie tramadolu lub jego czynnego metabolitu w osoczu. Okres półtrwania w osoczu metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólowe silniejsze niż lek macierzysty. Stężenia w surowicy metabolitu M1 są kilkukrotnie mniejsze niż tramadolu i mało prawdopodobne jest, by jego udział w działaniu klinicznym uległ zmianie przy wielokrotnym dawkowaniu.
Paracetamol jest przede wszystkim metabolizowany w wątrobie na drodze dwóch głównych szlaków metabolicznych: glukuronidacji i siarkowania. Ostatni szlak może ulegać szybkiemu wysyceniu przy dawkach większych niż dawki terapeutyczne. Niewielka frakcja (poniżej 4%) metabolizowana jest przez cytochrom P450 do czynnej formy przejściowej (N-acetylobenzochinonoiminy), która w normalnych warunkach stosowania jest szybko usuwana poprzez zredukowany glutation i wydalana z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednakże przy znacznym przedawkowaniu ilość tego metabolitu rośnie.

Eliminacja
Tramadol i jego metabolity eliminowane są głównie przez nerki. U osób dorosłych okres półtrwania paracetamolu wynosi około od 2 do 3 godzin. Okres półtrwania paracetamolu jest krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol usuwany jest głównie przez zależne od dawki tworzenie sprzężonych pochodnych glukuronianowych i siarczanowych. Niecałe 9% paracetamolu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. W niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych badań przedklinicznych złożonego produktu leczniczego (tramadol i paracetamol) mających na celu ocenę jego działanie rakotwórczego, mutagennego oraz wpływu na płodność.
Nie obserwowano działania teratogennego u potomstwa szczurów, którym doustnie podawano produkt leczniczy złożony z tramadolu i paracetamolu.
Wykazano, że połączenie tramadolu z paracetamolem wywierało działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód u szczurów, którym podano dawki działające toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg mc. tramadolu i paracetamolu), czyli 8,3 krotnie większą, niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u człowieka. Po zastosowaniu tej dawki nie stwierdzono działania teratogennego. Objawy działania embriotoksycznego i uszkadzającego płód to zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie liczby dodatkowych żeber. Mniejsze dawki, powodujące mniej nasiloną toksyczność u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg mc. tramadolu i paracetamolu) nie wpływały szkodliwie na zarodek ani płód.
Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały ryzyka genotoksyczności tramadolu u ludzi.
W badaniach rakotwórczości nie wykazano 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, związaną z działaniem toksycznym u samic. Nie stwierdzono wpływu na płodność i rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność szczurów, którym podano doustnie tramadol w dawkach do 50 mg/kg mc. u samców i do 75 mg/kg mc. u samic.
Obszerne badania wykazały, że paracetamol w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych) nie powodował istotnego ryzyka genotoksyczności.
Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach, którym podawano paracetamol w dawkach nietoksycznych dla wątroby, nie wykazały znaczącego potencjału onkogennego paracetamolu.

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie w stosowaniu u ludzi, nie wykazały dotychczas istnienia żadnego toksycznego wpływu na rozród.
Konwencjonalne badania zgodne z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-25
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Talk
Hypromeloza
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek brunatny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 20, 30, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22121

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.10.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.03.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2025