CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Delanxara, 75 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku i 25 mg deksketoprofenu (w postaci deksketoprofenu z trometamolem).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznaczeniem K po jednej stronie oraz z linią podziału po drugiej stronie tabletki.
Wymiary tabletki: około 13 mm x 8 mm.
Linia podziału na tabletce ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe, krótkotrwałe leczenie bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których ból wymaga zastosowania połączenia tramadolu i deksketoprofenu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana (co odpowiada 75 mg tramadolu chlorowodorku i 25 mg deksketoprofenu). W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, zachowując odstęp pomiędzy dawkami co najmniej 8 godzin. Całkowita dawka dobowa nie powinna przekraczać trzech tabletek powlekanych na dobę (co odpowiada 225 mg tramadolu chlorowodorku i 75 mg deksketoprofenu). Produkt leczniczy Delanxara jest wskazany wyłącznie do krótkotrwałego stosowania, a leczenie powinno być ściśle ograniczone do okresu, w którym występują objawy choroby i w każdym przypadku nie trwać dłużej niż 5 dni. W zależności od intensywności bólu i odpowiedzi pacjenta na leczenie powinno się rozważyć zamianę na jednoskładnikowy lek przeciwbólowy.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku:
U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczynanie leczenia od jednej tabletki powlekanej. W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, zachowując odstęp pomiędzy dawkami co najmniej 8 godzin i nie przekraczać całkowitej dawki dobowej 2 tabletki powlekane (co odpowiada 150 mg tramadolu chlorowodorku i 50 mg deksketoprofenu). Dawkę można zwiększyć do maksymalnie 3 tabletek powlekanych na dobę, zgodnie z zaleceniami dla ogólnej populacji, wyłącznie wtedy, gdy produkt jest dobrze tolerowany. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w

wieku powyżej 75 lat, w związku z tym produkt leczniczy Delanxara należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby:
Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać leczenie od mniejszej liczby dawek (całkowita dawka dobowa to 2 tabletki powlekane produktu leczniczego Delanxara) i powinni być uważnie monitorowani.

Produktu leczniczego Delanxara nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek:
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 – 89 ml/min) (patrz punkt 4.4) początkowa całkowita dawka dobowa powinna być zmniejszona do 2 tabletek powlekanych produktu leczniczego Delanxara.

Produktu leczniczego Delanxara nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤59 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież:
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Delanxara u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Dlatego też produktu leczniczego Delanxara nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt leczniczy Delanxara należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanka wody). Jednoczesne podawanie z pokarmem opóźnia wchłanianie produktu leczniczego (patrz punkt 5.2), dlatego w celu szybszego efektu wywołania zaleca się podawanie tabletki co najmniej 30 minut przed posiłkami.

Cele leczenia i zakończenie leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Delanxara 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 produktem Delanxara nie jest już konieczne, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli ból nie zostaje odpowiednio uśmierzony, należy rozważyć możliwość występowania u pacjenta hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

Nie wolno stosować deksketoprofenu w następujących przypadkach:
- nadwrażliwości na deksketoprofen, inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów, u których substancje o podobnym mechanizmie działania (np. kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ) wywołują napad astmy, skurcz oskrzeli, ostry nieżyt błony śluzowej nosa lub powodują wystąpienie polipów nosa, pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego;
- u pacjentów z reakcjami fotoalergicznymi lub fototoksycznymi podczas stosowania ketoprofenu lub fibratów;
- u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) krwawieniem z przewodu pokarmowego lub krwawieniem z przewodu pokarmowego, owrzodzeniem lub perforacją w

wywiadzie;
- u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforację, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ;
- u pacjentów z przewlekłą niestrawnością;
- u pacjentów, u których występuje inne czynne krwawienie lub zaburzenia przebiegające z krwawieniami;
- u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca;
- u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤59 ml/min.);
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child–Pugh C);
- u pacjentów ze skazą krwotoczną i innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi;
- u pacjentów ciężko odwodnionych (z powodu wymiotów, biegunki lub przyjmowania niedostatecznej ilości płynów).

Nie wolno stosować tramadolu w następujących przypadkach:
- nadwrażliwości na tramadol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- w przypadku ostrego zatrucia alkoholem, tabletkami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi;
- u pacjentów, którzy stosują inhibitory MAO lub przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów chorych na padaczkę, której pomimo leczenia nie udaje się odpowiednio kontrolować (patrz punkt 4.4);
- ciężkiej depresji oddechowej.

Produkt leczniczy Delanxara jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży oraz w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy wziąć pod uwagę specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

Deksketoprofen
Należy podawać ostrożnie pacjentom z alergią w wywiadzie.
Należy unikać jednoczesnego stosowania deksketoprofenu z innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).
Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące przewodu pokarmowego
Dla wszystkich leków z grupy NLPZ istnieją doniesienia o spowodowaniu wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji ze skutkiem śmiertelnym. Mogą one występować w dowolnym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez jak również bez wcześniejszego wywiadu dotyczącego ciężkich objawów dotyczących przewodu pokarmowego. W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących deksketoprofen, produkt należy odstawić. U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie w połączeniu z krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest zwiększone podczas przyjmowania dużych dawek NLPZ.

Tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, przed rozpoczęciem leczenia deksketoprofenem należy zebrać wywiad dotyczący zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka, aby upewnić się, że zostały całkowicie wyleczone. Pacjentów z objawami dotyczącymi żołądka i jelit lub zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie

należy kontrolować pod względem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie pod względem krwawienia z przewodu pokarmowego.
Leki z grupy NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna) w wywiadzie, ponieważ stan pacjentów może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.8).
W przypadku tych pacjentów oraz pacjentów wymagających równoczesnego podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających prawdopodobieństwo ryzyka zaburzeń żołądka i jelit (patrz poniżej oraz punkt 4.5) należy rozważyć jednoczesne stosowanie deksketoprofenu z innymi lekami o ochronnym mechanizmie działania (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej).
Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać każde niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego) przede wszystkim w początkowej fazie leczenia.
Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących równocześnie leki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takich jak: doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki antyagregacyjne takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące nerek
Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów stosowanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, zatrzymania płynów i obrzęków. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki moczopędne lub u pacjentów zagrożonych hipowolemią gdyż w takich przypadkach istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności.
Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów aby zapobiec odwodnieniu i związanym z tym zwiększeniem nefrotoksyczności.

Tak jak wszystkie leki z grupy NLPZ, ten produkt leczniczy może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny. Tak jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, niepożądane działania mogą dotyczyć nerek i mogą prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek, śródmiąższowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego i ostrej niewydolności nerek.

Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące wątroby
W przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność. Tak jak inne NLPZ ten produkt leczniczy może powodować przemijające niewielkie zwiększenie niektórych wskaźników czynności wątroby, a także znaczące zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) znanej też jako aminotransferaza glutaminowoszczawianowa i aminotransferazy alaninowej (AlAT), znanej też jako aminotransferaza glutaminowo- pirogronowa. W przypadku wystąpienia istotnego zwiększenia wartości tych wskaźników należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe
Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, w związku z odnotowanymi przypadkami zatrzymania płynów i obrzęków związanych z leczeniem NLPZ.
Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z chorobami serca w wywiadzie, w szczególności u tych, u których wcześniej stwierdzono niewydolność serca, gdyż występuje u nich podwyższone ryzyko nasilenia objawów niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i przez długi okres czasu) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowych tętnic (np. zawał serca lub udar). Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla deksketoprofenu.

W związku z powyższym, pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą

naczyń mózgu powinni być leczeni deksketoprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, paleniem tytoniu).

Wszystkie nieselektywne leki z grupy NLPZ mogą hamować agregację płytek i wydłużać czas krwawienia przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania deksketoprofenu u pacjentów otrzymujących inne leki, które wpływają na hemostazę, takie jak warfaryna i inne pochodne kumaryny lub heparyny (patrz punkt 4.5).

Wśród pacjentów leczonych deksketoprofenem notowano przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa definiuje się jako objawy dotyczące układu sercowo-naczyniowego, występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych, mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

Reakcje skórne
Po podaniu NLPZ zgłaszano w bardzo rzadkich przypadkach występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektórych z nich śmiertelnych, włączając złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, iż większe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów związane jest z początkowym okresem leczenia, w większości przypadków objawy te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Deksketoprofen należy odstawić natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian błon śluzowych lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

Osoby w podeszłym wieku
Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych po NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą zakończyć się śmiercią (patrz punkt 4.2). Tacy pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od możliwie najmniejszej dostępnej dawki.
U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek, układu krążenia lub wątroby (patrz punkt 4.2).

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego
Deksketoprofen może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli ten lek stosowany jest z powodu bólu związanego z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.
W wyjątkowych przypadkach, ospa wietrzna może być przyczyną powikłań prowadzących do ciężkich infekcji skóry i tkanek miękkich. W związku z tym, że nie można wykluczyć wpływu leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu tych infekcji zaleca się unikanie stosowania deksketoprofenu w przypadku ospy wietrznej.

Inne informacje
Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z:
- wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu porfiryn (ostra porfiria przerywana);
- odwodnieniem;
- bezpośrednio po dużych zabiegach chirurgicznych.

Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów nadwrażliwości po podaniu deksketoprofenu, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Właściwe leczenie, odpowiednie do objawów, powinno zostać zastosowane przez personel medyczny.

U pacjentów z astmą oraz przewlekłym nieżytem nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa, ryzyko wystąpienia uczulenia na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ jest wyższe niż u reszty populacji. Podanie tego leku może spowodować wystąpienie ataków astmy lub

skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z uczuleniem na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ (patrz punkt 4.3).

Deksketoprofen należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z zaburzeniami krwiotworzenia, układowym toczniem rumieniowatym (SLE) i mieszaną chorobą tkanki łącznej.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Delanxara u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone, dlatego nie należy stosować leku Delanxara u dzieci i młodzieży.

Tramadol
Tramadol należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych, pacjentów z urazami głowy, w szoku, pacjentów ze zmniejszonym poziomem świadomości niewiadomego pochodzenia, pacjentów z zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego oraz zaburzeniami oddychania lub zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Tramadol należy stosować z ostrożnością u pacjentów wrażliwych na opioidy.

Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów z depresją oddechową lub gdy podawane są jednocześnie leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5), lub gdy została znacznie przekroczona zalecana dawka (patrz punkt 4.9), gdyż istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia depresji oddechowej w tych przypadkach.

U pacjentów stosujących tramadol w zalecanych dawkach odnotowano przypadki wystąpienia drgawek. Ryzyko ich wystąpienia może się zwiększyć po przekroczeniu zalecanej maksymalnej dawki dobowej tramadolu (400 mg).

Ponadto tramadol może zwiększać ryzyko wystąpienia napadów drgawek u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką lub podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni tramadolem tylko, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Tolerancja i zaburzenia stosowania opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
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 Delanxara. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Delanxara 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 osób aktualnie używających 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 Delanxara należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.

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.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub inne leki działające podobnie do benzodiazepin:
Jednoczesne stosowanie produktu Delanxara z lekami uspokajającymi takimi jak benzodiazepiny lub innymi lekami działającymi podobnie do benzodiazepin może prowadzić do uspokojenia polekowego,

depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na takie ryzyko leki uspokajające należy przepisywać do równoczesnego stosowania wyłącznie dla pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie innych form leczenia. Jeśli została podjęta decyzja o przepisaniu pacjentowi produktu Delanxara do równoczesnego stosowania z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę a czas leczenia powinien być tak krótki jak to możliwe.

Pacjenta należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i uspokojenia polekowego. W związku z tym należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o takich objawach (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 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.

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.

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 toksyczności 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:

Populacja	Częstość występowania, %
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 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.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wpływu interakcji na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Delanxara. Jednak należy wziąć pod uwagę interakcje odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

Deksketoprofen
Następujące interakcje dotyczą całej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ):

Nie należy jednocześnie stosować:
- Inne NLPZ (obejmujące selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2), zawierające duże dawki salicylanów (≥ 3 g/dobę): jednoczesne podawanie kilku NLPZ może poprzez działanie synergistyczne zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.
- Doustne leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna, ze względu na wysoki stopień wiązania deksketoprofenu z białkami osocza i hamowanie czynności płytek oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy. Jeżeli nie można uniknąć zastosowania takiego połączenia leków, należy prowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorowanie wskaźników badań laboratoryjnych.
- Heparyny: zwiększone ryzyko krwotoku (ze względu na hamowanie czynności płytek i uszkodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy). Jeżeli nie można uniknąć stosowania takiego połączenia, należy prowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorowanie wskaźników badań laboratoryjnych.
- Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia.
- Sole litu (interakcje opisywane dla kilku NLPZ): NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi, które może osiągnąć wartości toksyczne (zmniejszone wydalanie litu przez nerki). Z tego powodu ten wskaźnik wymaga monitorowania na początku, podczas modyfikacji i przerwania leczenia deksketoprofenem.
- Metotreksat, stosowany w dużych dawkach 15 mg/tydzień lub większych: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Pochodne hydantoin (obejmujące fenytoinę) i sulfonamidy: może nastąpić zwiększenie działania toksycznego tych substancji.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania środków ostrożności:

- Leki moczopędne, ACE inhibitory, antybiotyki aminoglikozydowe i antagoniści receptora angiotensyny II: deksketoprofen może zmniejszać działanie leków moczopędnych i leków hipotensyjnych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie leków hamujących cyklooksygenazę i ACE inhibitorów, antagonistów receptora angiotensyny II lub antybiotyków aminoglikozydowych może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, które zazwyczaj jest odwracalne. W przypadku jednoczesnego podawania deksketoprofenu i leku moczopędnego bardzo ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta i kontrola czynności nerek na początku leczenia oraz ich okresowe kontrolowanie w późniejszym czasie. Jednoczesne stosowanie deksketoprofenu i leków moczopędnych oszczędzających potas może prowadzić do hiperkalemii. Wymagane jest monitorowanie stężenia potasu we krwi (patrz punkt 4.4)
- Metotreksat stosowany w małych dawkach, mniejszych niż 15 mg/tydzień: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku zmniejszenia klirensu nerkowego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. Konieczna jest cotygodniowa kontrola wskaźników morfologii krwi podczas pierwszych tygodni stosowania skojarzonego. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zaburzeń czynności nerek nawet jeśli są łagodne oraz u pacjentów w podeszłym wieku.
- Pentoksyfilina: zwiększone ryzyko krwawienia. Należy prowadzić dokładną obserwację kliniczną i częściej kontrolować czas krwawienia.
- Zydowudyna: ryzyko zwiększenia toksycznego działania na układ czerwonokrwinkowy. W wyniku niekorzystnego wpływu na retikulocyty w okresie jednego tygodnia od rozpoczęcia stosowania NLPZ może wystąpić ciężka niedokrwistość. Należy kontrolować wskaźniki morfologii krwi i liczbę retikulocytów w okresie od jednego do dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia NLPZ.
- Pochodne sulfonylomocznika: NLPZ mogą zwiększać działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonylomocznika przez wypieranie ich z połączeń z białkami osocza.

Jednoczesne stosowanie wymaga wzięcia pod uwagę:

- Leki beta-adrenolityczne: podawanie NLPZ może zmniejszać działanie hipotensyjne w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn.
- Cyklosporyna i takrolimus: działanie nefrotoksyczne może się zwiększać pod wpływem NLPZ za pośrednictwem syntezy prostaglandyn nerkowych. Należy kontrolować czynność nerek podczas leczenia skojarzonego.
- Leki trombolityczne: zwiększone ryzyko krwawienia.
- Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs): zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Probenecyd: stężenie deksketoprofenu w osoczu może się zwiększyć; interakcja ta może być spowodowana hamującym wpływem probenecydu na wydalanie cewkowe w nerce oraz sprzęganie z glukuronianami i wymaga modyfikacji dawki deksketoprofenu.
- Glikozydy nasercowe: NLPZ mogą zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- Mifepryston: ponieważ teoretycznie istnieje ryzyko, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmieniać skuteczność mifeprystonu, nie powinno się stosować NLPZ przez 8 do 12 dni od podania mifeprystonu.
  Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podanie leków z grupy NLPZ z prostaglandynami w tym samym dniu, nie powoduje osłabienia działania mifeprystonu lub prostaglandyn wpływających na dojrzewanie szyjki macicy lub kurczliwość macicy i nie zmniejsza skuteczności przerywania ciąży.
- Antybiotyki chinolonowe: dane z badań u zwierząt wskazują, że duże dawki chinolonów podawane w połączeniu z NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.
- Tenofowir: jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zwiększać stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny w osoczu. W związku z tym czynność nerek powinna być monitorowana w celu kontroli potencjalnego synergicznego wpływu na czynność nerek.
- Deferazyroks: jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na układ pokarmowy. Wymagane jest ścisłe monitorowanie kliniczne pacjentów, gdy stosuje się deferazyroks łącznie z tą grupą leków.

- Pemetreksed: jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zmniejszyć eliminację pemetreksedu, dlatego należy zachować ostrożność w czasie stosowania wyższych dawek NLPZ. Pacjentom z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), nie należy podawać jednocześnie pemetreksedu z lekami z grupy NLPZ na 2 dni przed i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu.

Tramadol
Nie należy jednocześnie stosować:
- Tramadolu nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.3). U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, zaobserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Nie można wykluczyć takich samych reakcji po zastosowaniu tramadolu.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną) ze względu na doniesienia o zwiększeniu wartości wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.
- Równoczesne stosowanie tramadolu z lekami o mieszanym potencjale agonistyczno-antagonistycznym w stosunku do receptorów opioidowych (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) nie jest wskazane ze względu na teoretyczną możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania środków ostrożności:
- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mitrazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Jednoczesne stosowanie leków opioidowych z lekami uspokajającymi, takimi jak gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina), benzodiazepiny lub leki o podobnym działaniu zwiększa ryzyko może powodować uspokojenie, depresję oddechową, niedociśnienie, głębokie uspokojenie, śpiączkę i lub zgon ze względu na dodatkowe działanie hamujące na OUN. Dawkowanie i czas równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymaga wzięcia pod uwagę:
- Jednoczesne stosowanie tramadolu z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy lub alkoholem może nasilać objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).
- Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały jak dotąd, że w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitora enzymatycznego) nie zachodzą istotne kliniczne interakcje.
- Jednoczesne lub wcześniejsze podanie karbamazepiny (induktor enzymatyczny) może zmniejszać działanie przeciwbólowe i skracać czas działania tramadolu.
- W nielicznych pracach 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.
- Inne leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację), a także prawdopodobnie metabolizm jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie było dotąd badane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania tramadolu z deksketoprofenem u kobiet w ciąży. Profil bezpieczeństwa tramadolu z deksketoprofenem stosowanego u pacjentek w ciąży nie został ustalony w badaniach klinicznych przedstawionych w tej sekcji. Należy wziąć po uwagę dane odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

Deksketoprofen
Działanie hamujące na syntezę prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionu i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia i zaburzeń budowy serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko zaburzeń budowy układu sercowonaczyniowego zwiększało się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało poronienie przed lub po zagnieżdżeniu się jaja płodowego oraz śmiertelność embrionu lub płodu. Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad płodu włączając zaburzenia budowy układu sercowo-naczyniowego. Mimo to, badania na zwierzętach, którym podawano deksketoprofen nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie deksketoprofenu może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:
- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej).

Pod koniec ciąży kobieta i płód mogą być narażeni:
- możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek,
- hamowanie skurczów macicy, co może powodować opóźnianie lub przedłużanie porodu.

Tramadol
Badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki tramadolu wpływają na rozwój narządów, proces kostnienia oraz śmiertelność noworodków.

Nie obserwowano działania teratogennego. Tramadol przenika przez barierę łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone.

Tramadol podawany w okresie przed- lub w okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może wywołać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

W związku z powyższym produkt leczniczy Delanxara jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

<u>Karmienie piersią</u>
Nie przeprowadzono badań w celu zbadania przenikania tramadolu z deksketoprofenem do mleka kobiet karmiących. Należy wziąć pod uwagę dane odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

Deksketoprofen
Nie wiadomo, czy deksketoprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Tramadol
Tramadol i jego metabolity występują w niewielkich ilościach w mleku kobiet karmiących.
U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

W związku z powyższym produkt leczniczy Delanxara jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność
Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, stosowanie deksketoprofenu może zaburzać płodność kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć odstawienie deksketoprofenu u kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom z powodu niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wpływ dotyczący pojedynczych składników produktu leczniczego Delanxara ma zastosowanie także dla substancji stosowanych łącznie.

Deksketoprofen
Deksketoprofen wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w związku z możliwością wystąpienia zawrotów głowy lub senności.

Tramadol
Nawet w zalecanych dawkach tramadol może powodować objawy jak senność i zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z innymi substancjami psychotropowymi lub alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane, które zgłaszano w badaniach klinicznych przeprowadzonych dla tramadolu z deksketoprofenem, których związek z podawaniem produktu leczniczego uznano za co najmniej możliwy oraz działań niepożądanych opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla deksketoprofenu i tramadolu w postaciach do stosowania doustnego podano poniżej grupując je według układów i narządów:

Te częstości są określone w następujący sposób:
- 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)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

MedDRA KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	**Działanie niepożądane**	**Częstość**		
		tramadol/deksketoprofen	**deksketoprofen**	**tramadol**
Zaburzenia krwi i	Trombocytoza	Niezbyt często		

układu chłonnego	Neutropenia		Bardzo rzadko	
	Małopłytkowość		Bardzo rzadko	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy)		Bardzo rzadko	Rzadko
	Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny		Bardzo rzadko	Rzadko
	Obrzęk gardła	Niezbyt często	Rzadko	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zaburzenia apetytu			Rzadko
	Zmniejszony apetyt		Rzadko	
	Hypoglikemia			Częstość nieznana
	Hypokaliemia	Niezbyt często		
Zaburzenia psychiczne	Niepokój		Niezbyt często	Rzadko
	Zaburzenia poznawcze			Rzadko
	Stan splątania			Rzadko
	Przyzwyczajenie			Rzadko
	Halucynacje			Rzadko
	Bezsenność		Niezbyt często	
	Zmieniony nastrój			Rzadko
	Koszmary senne			Rzadko
	Zaburzenia psychotyczne	Niezbyt często		
	Zaburzenia snu			Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji			Rzadko
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często	Bardzo często
	Padaczka			Rzadko
	Ból głowy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Mimowolne skurcze mięśni			Rzadko
	Parestezje		Rzadko	Rzadko
	Zaburzenia czucia			Rzadko
	Zespół serotoninowy			Częstość nieznana
	Senność	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Zaburzenia mowy			Częstość nieznana
	Omdlenia		Rzadko	Rzadko
	Drżenie			Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie		Bardzo rzadko	Rzadko
	Rozszerzenie źrenic			Częstość nieznana
	Zwężenie źrenic			Rzadko
	Obrzęki w okolicy oczu	Niezbyt często		
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne		Bardzo rzadko	
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Bradykardia			Rzadko
	Kołatanie serca		Niezbyt często	Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zespół Kounisa		Częstość	

			nieznana	
Zaburzenia naczyniowe	Zapaść			Niezbyt często
	Nagłe Zaczerwienienie twarzy		Niezbyt często	
	Przełom nadciśnieniowy	Niezbyt często		
	Niedociśnienie	Niezbyt często	Bardzo rzadko	
	Niedociśnienie ortostatyczne			Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zwolnienie częstości oddechów		Rzadko	
	Skurcz oskrzeli		Bardzo rzadko	
	Duszność		Bardzo rzadko	Rzadko
	Depresja oddechowa			Niezbyt często
	Czkawka			Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej			Niezbyt często
	Uczucie rozdęcia brzucha	Niezbyt często		Niezbyt często
	Ból brzucha		Często	
	Zaparcia	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Biegunka		Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej		Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często	
	Wzdęcia		Niezbyt często	
	Nieżyt żołądka		Niezbyt często	
	Podrażnienie przewodu pokarmowego		Niezbyt często	
	Nudności	Często	Często	Bardzo często
	Zapalenie trzustki		Bardzo rzadko	
	Krwawienie z wrzodu trawiennego		Rzadko	
	Perforacja wrzodu trawiennego		Rzadko	
	Choroba wrzodowa		Rzadko	
	Odruchy wymiotne			Niezbyt często
	Wymioty	Często	Często	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby		Rzadko	
	Miąższowe (wątrobowokomórkowe) uszkodzenie wątroby		Rzadko	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w tym nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych i	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko

	zwiększenie stężenia gamma-glutamylo transferazy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik		Rzadko	
	Obrzęk twarzy	Niezbyt często	Bardzo rzadko	
	Zwiększone pocenie się	Niezbyt często	Rzadko	Często
	Nadwrażliwość na światło		Bardzo rzadko	
	Świąd		Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Wysypka		Niezbyt często	Niezbyt często
	Zespół Stevens-Johnsona		Bardzo rzadko	
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyell'a)		Bardzo rzadko	
	Pokrzywka	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Rumień trwały		Częstość nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców		Rzadko	
	Osłabienie			Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Trudności w oddawaniu moczu			Rzadko
	Krwiomocz	Niezbyt często		
	Zaburzenia oddawania moczu			Rzadko
	Zapalenie nerek		Bardzo rzadko	
	Zespół nerczycowy		Bardzo rzadko	
	Wielomocz		Rzadko	
	Niewydolność nerek ostra		Rzadko	
	Zatrzymanie moczu			Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania		Rzadko	
	Zaburzenia gruczołu krokowego		Rzadko	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Dreszcze	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Uczucie dyskomfortu	Niezbyt często		
	Samopoczucie odbiegające od normalnego	Niezbyt często		
	Zespół odstawienia leku (pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza,			Rzadko/Bardzo rzadko

	drżenie i zaburzenia przewodu pokarmowego: rzadkie; napady paniki, ciężkie lęki, omamy, parestezje, szumy uszne, nietypowe objawy ze strony OUN takie jak. splątanie, urojenia, depersonalizacja, odrealnienie, paranoja)			
	Zmęczenie		Niezbyt często	Często
	Złe samopoczucie		Niezbyt często	
	Obrzęki obwodowe		Rzadko	
	Ból		Niezbyt często	
Badania	Podwyższone ciśnienie krwi	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Niezbyt często		
	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Niezbyt często		

Opis wybranych działań niepożądanych

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu Delanxara 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).

Deksketoprofen - tramadol

W badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były wymioty, nudności i zawroty głowy (odpowiednio 2,9%, 2,7% i 1,1% pacjentów).

Deksketoprofen

Przewód pokarmowy: najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit. Szczególnie u osób w podeszłym wieku może wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienia z żołądka i (lub) dwunastnicy, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4). Po zastosowaniu produktu leczniczego występowały: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból w podbrzuszu, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Po zastosowaniu leków z grupy NLPZ obserwowano obrzęki, nadciśnienie krwi i niewydolność serca.

Tak jak w przypadku innych NLPZ mogą wystąpić następujące działania niepożądane: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, głównie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub mieszaną chorobą tkanki łącznej; oraz reakcje hematologiczne (plamica, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna, rzadko agranulocytoza i hipoplazja szpiku).

Reakcje pęcherzowe łącznie z zespołem Stevensa Johnsona i toksycznym martwiczym oddzielaniem się naskórka (bardzo rzadko).

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowych tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

Tramadol
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu tramadolu są nudności i zawroty głowy, które występują u ponad 10% pacjentów.

Jeśli zalecane dawki są znacznie przekroczone i jednocześnie są podawane inne substancje wpływające hamująco na centralny układ nerwowy (patrz punkt 4.5) może wystąpić depresja oddechowa.

Odnotowano nasilenie objawów astmy, choć związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Drgawki padaczkowe występowały głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub po jednoczesnym stosowaniu leków, które mogą obniżać próg drgawkowy lub same wywoływać drgawki mózgowe (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Objawy odstawienia, podobne do występujących podczas odstawienia opiatów, które mogą występować to: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenie i objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Inne objawy, które są bardzo rzadko obserwowane po odstawieniu tramadolu to: napady paniki, ciężkiego niepokoju, omamy, parestezje, szum w uszach i nietypowe objawy ze strony OUN (tj. zmieszanie, urojenia, depersonalizacja, odrealnienie, paranoja).

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

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków zatruć. Należy wziąć pod uwagę dane odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

Objawy

Deksketoprofen
Nie są znane objawy przedawkowania deksketoprofenu.
Po przyjęciu produktów leczniczych zawierających deksketoprofen występują objawy w obrębie przewodu pokarmowego (wymioty, jadłowstręt, ból brzucha) i zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy, dezorientacja, ból głowy).

Tramadol

W przypadku przedawkowania tramadolu występują praktycznie te same objawy zatrucia podobne do objawów zatrucia innymi ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi (opioidami). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, depresja oddechowa aż do zatrzymania oddechu. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Postępowanie

Dexketoprofen
W przypadku przypadkowego zażycia produktu leczniczego lub przedawkowania, niezwłocznie wdrożyć leczenie objawowe, dostosowane do stanu pacjenta. Należy podać węgiel aktywowany w ciągu godziny od zażycia produktu, jeżeli dorosły lub dziecko przyjęło więcej niż 5 mg/kg mc. Deksketoprofen można usunąć przez dializę.

Tramadol
Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i krążenie. Odtrutką w przypadku depresji oddechowej jest nalokson. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie wykazano wpływu naloksonu na występowanie drgawek. W przypadku ich wystąpienia należy podać dożylnie diazepam. W przypadku zatrucia doustnego zaleca się wykonanie dekontaminacji przewodu pokarmowego z użyciem węgla aktywowanego w ciągu 2 godzin po spożyciu tramadolu.

Tramadol można usunąć na drodze dializy, ale jest on w minimalnym stopniu eliminowany z surowicy krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też nie zaleca się stosowania tych metod detoksykacji jako jedynych w leczeniu ostrego zatrucia tramadolem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy w połączeniu z nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi; kod ATC: N02AJ14.

Mechanizm działania
Deksketoprofen jest solą trometaminową kwasu S-(+)-2-(3-benzoilofenylo)propionowego i jest lekiem przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, który należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (M01AE).

Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest związany ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn przez zahamowanie aktywności cyklooksygenazy. NLPZ hamują przekształcanie kwasu arachidonowego do cyklicznych endonadtlenków, PGG_2 i PGH_2, z których powstają prostaglandyny PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ i PGD_2 oraz także prostacyklina PGI_2 i tromboksany (TxA_2 i TxB_2). Ponadto zahamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać na inne mediatory zapalenia, takie jak kininy, powodując pośrednie działania, które mogą być dodatkowe w stosunku do działania bezpośredniego.

W badaniach wykazano, że deksketoprofen hamuje aktywność COX-1 i COX-2 u zwierząt i u ludzi.

Tramadolu chlorowodorek należy do syntetycznych opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Jest nieselektywnym, częściowym agonistą receptorów opioidowych μ, δ i κ z większym powinowactwem do receptorów μ. Jego aktywność wynika zarówno z niskiego powinowactwa wiązania związku macierzystego i wyższego powinowactwa wiązania metabolitu O-demetylowanego metabolitu M1 do receptorów opioidowych μ. W modelach zwierzęcych, M1 wykazuje do 6 razy silniejsze działanie przeciwbólowe w porównaniu z tramadolem, a siła wiązania z receptorem μ jest 200 razy większa. W kilku badaniach na zwierzętach wykazano, iż efekt przeciwbólowy (analgezja) wywołany przez tramadol jest tylko częściowo znoszony przez antagonistę

receptorów opioidowych nalokson. Udział zarówno tramadolu jak i metabolitu M1 w wywołaniu znieczulenia u ludzi zależy od stężenia każdego z tych związków w osoczu.

Wykazano, iż tramadol hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny *in vitro*, tak jak kilka innych analgetyków opioidowych. Mechanizmy te mogą niezależnie przyczyniać się do ogólnego profilu przeciwbólowego tramadolu.

Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany przeciwbólowo w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. W mniejszym stopniu zaburza również motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Uważa się, że siła działania tramadolu równa jest 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Działanie farmakodynamiczne
W badaniach przedklinicznych wykazano synergiczne oddziaływanie między obiema substancjami czynnymi, w modelach dotyczących zarówno ostrych jak i przewlekłych modeli zapalenia, które sugerują, że mniejsze dawki każdej substancji czynnej pozwalają na uzyskanie skutecznego działania przeciwbólowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Badania kliniczne przeprowadzone na kilku modelach bólu nocyceptywnego o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego (w tym ból zębów, ból somatyczny i ból trzewny) wykazały skuteczne działanie przeciwbólowe tramadolu z deksketoprofenem.

W podwójnie ślepym, randomizowanym, z podaniem wielu dawek badaniu w grupach równoległych u 606 pacjentek z umiarkowanym do ciężkiego bólu po histerektomii brzusznej, średnia wieku 47,6 (zakres 25 do 73), skuteczność przeciwbólowa kombinacji w stosunku do poszczególnych substancji czynnych została oceniona przy wykorzystaniu sumy wartości różnic w intensywności bólu w przedziale 8 godzin (SPID8) po podaniu pierwszej dawki badanego leku, z intensywnością bólu ocenianą na podstawie 100 mm wizualnej skali analogowej (VAS). Większa wartość SPID oznacza większą ulgę w bólu. Leczenie tramadolem z deksketoprofenem prowadziło do znacznie większego efektu przeciwbólowego niż w przypadku poszczególnych składników podanych w tej samej dawce (deksketoprofen 25 mg), lub wyższych dawek (tramadol 100 mg), przy czym wyniki wynosiły: tramadolem z deksketoprofenem (241,8), deksketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

W ciągu pierwszych 8 godzin po podaniu tramadolu z deksketoprofenem pacjenci zgłaszali znacznie mniejszą intensywność bólu (PI, ang. Pain Intensity*)*- (średnio PI-VAS = 33,6) z istotną statystycznie ($p < 0,0001$) różnicą nad deksketoprofenem 25 mg (średnio PI-VAS = 42,6) i tramadolem 100 mg (średnio PI-VAS = 42,9). Lepsze działanie przeciwbólowe wykazano także w analizie danych z populacji ITT (w której pacjenci, którzy nie otrzymali aktywnego leczenia w postaci pierwszej pojedynczej dawki zostali wyłączeni), obejmujących dane z 56 godzin podawania dawek wielokrotnych według schematu badania z istotną statystycznie ($p < 0,0001$) różnicą pomiędzy tramadolu z deksketoprofenem i deksketoprofenem 25 mg (-8,4) i tramadolem 100 mg (-5,5).

Pacjenci leczeni tramadolem z deksketoprofenem potrzebowali mniej dodatkowych środków przeciwbólowych (11,8% pacjentów, w porównaniu z 21,3 % ($p = 0,0104$) i 21,4% ($p = 0,0097$) odpowiednio po deksketoprofenie 25 mg i tramadolu 100 mg). Jeśli uwzględnić wpływ dodatkowych środków przeciwbólowych, bardziej widoczne staje się lepsze działanie przeciwbólowe tramadolu z deksketoprofenem po podaniu dawek wielokrotnych w ciągu 56 godzin, osiągając różnice w PI-VAS na korzyść tramadolu z deksketoprofenem nad deksketoprofenem (-11,0) oraz tramadolem (-9,1) z istotną statystycznie różnicą $p \leq 0,0001$.

W podwójnie ślepym, randomizowanym, z podaniem wielu dawek badaniu w grupach równoległych u 641 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego bólu po operacji rekonstukcyjnej całego stawu biodrowego, średnia wieku 61,9 (zakres 29 do 80), skuteczność przeciwbólowa kombinacji w stosunku do poszczególnych substancji czynnych została oceniona przy wykorzystaniu sumy wartości różnic w intensywności bólu w przedziale 8 godzin (SPID8) po podaniu pierwszej dawki badanego

leku. Leczenie tramadolem z deksketoprofenem prowadziło do znacznie większego efektu przeciwbólowego niż w przypadku poszczególnych składników podanych w tej samej dawce (deksketoprofen 25 mg), lub wyższych dawek (tramadol 100 mg); tramadol z deksketoprofenem (246,9), deksketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). W ciągu pierwszych 8 godzin po podaniu tramadolu z deksketoprofenem pacjenci zgłaszali znacznie mniejszą intensywność bólu (PI, ang. Pain Intensity) (średnio PI-VAS = 26,3) z istotną statystycznie ($p < 0,0001$) różnicą nad deksketoprofenem 25 mg (średnio PI-VAS = 33,6) i tramadolem 100 mg (średnio PI-VAS = 33,7).

Lepsze działanie przeciwbólowe tramadolu z deksketoprofenem wykazano także w analizie danych z populacji ITT (w której pacjenci, którzy nie otrzymali aktywnego leczenia w postaci pierwszej pojedynczej dawki zostali wyłączeni), obejmujących dane z 56 godzin podawania dawek wielokrotnych według schematu badania z istotną statystycznie ($p < 0,0001$) różnicą pomiędzy tramadolem z deksketoprofenem i deksketoprofenem 25 mg (-8,1) i tramadolem 100 mg (-6,3).

Pacjenci leczeni tramadolem z deksketoprofenem potrzebowali mniej doraźnych środków przeciwbólowych (15,5% pacjentów, w porównaniu z 28,0 % ($p = 0,0017$) i 25,2% ($p = 0,0125$) odpowiednio po deksketoprofenie 25 mg i tramadolu 100 mg). Jeśli uwzględnić wpływ dodatkowych środków przeciwbólowych, bardziej widoczne staje się lepsze działanie przeciwbólowe tramadolu z deksketoprofenem po podaniu dawek wielokrotnych w ciągu 56 godzin, osiągając różnice w PI-VAS na korzyść tramadolu z deksketoprofenem nad deksketoprofenem (-10,4) oraz tramadolem (-8,3) z istotną statystycznie różnicą $p \leq 0,0001$.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tramadolu z deksketoprofenem we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego ostrego bólu (patrz punkt 4.2, Stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Równoczesne podawanie deksketoprofenu i tramadolu nie powodowało zmian parametrów farmakokinetycznych żadnego ze składników czynnych u zdrowych osób.

U zdrowych dorosłych maksymalne stężenia w surowicy deksketoprofenu i tramadolu są osiągane odpowiednio, po około 30 min (zakres 15 – 60 min.) i po 1,6 do 2 godzin.

Deksketoprofen

Wchłanianie
Po doustnym podaniu ludziom deksketoprofenu maksymalne stężenie C_{max} występuje po 30 minutach (zakres 15 do 60 minut). Podczas podawania wraz z pokarmem AUC nie ulega zmianie, jednakże C_{max} deksketoprofenu zmniejsza się a wchłanianie wydłuża się (wydłużenie T_{max}).

Dystrybucja
Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 0,35 godzin a okres półtrwania w fazie eliminacji od 1,65 godziny. Tak jak w przypadku innych leków posiadających duży stopień wiązania z białkami osocza (99%), średnia objętość dystrybucji jest mniejsza niż 0,25 l/kg.

W badaniu farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano, że AUC po ostatnim podaniu nie różni się od uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki, co oznacza, że produkt leczniczy nie kumuluje się w organizmie.

Metabolizm i Eliminacja
Po podaniu deksketoprofenu w moczu występuje tylko S-(+) enancjomer, co oznacza, że u ludzi nie występuje przekształcanie leku do R-(-) enancjomeru. Główną drogą eliminacji deksketoprofenu jest sprzęganie z glukuronidami, a następnie wydalanie przez nerki.

Tramadol

Wchłanianie
Po podaniu doustnym wchłania się więcej niż 90% dawki. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi w przybliżeniu 70%, niezależnie od jednocześnie przyjętego posiłku.

Różnica pomiędzy wchłoniętym a dostępnym, nie zmetabolizowanym tramadolem jest prawdopodobnie spowodowana małym efektem pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

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

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg tramadolu w postaci kapsułek lub tabletek młodym zdrowym ochotnikom, stężenie w surowicy krwi było wykrywalne po około 15 do 45 minut ze średnim stężeniem C_{max} od 280 do 208 mcg/L i T_{max} od 1,6 do 2 godzin.

Dystrybucja
Tramadol przenika przez barierę krew mózg oraz przez łożysko. Bardzo niewielkie jego ilości oraz metabolitu po O-demetylacji stwierdzono w pokarmie kobiecym (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

Metabolizm
U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie w wyniku N-i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest czynny farmakologicznie. Stwierdza się ilościowe istotne różnice osobnicze co do stężenia innych metabolitów. Jak dotąd wykryto w moczu jedenaście różnych metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol jest od 2 do 4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Jego okres półtrwania $t_{½\beta}$ (6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 godzin (od 5,4 do 9,6 godzin) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Na stężenie w surowicy tramadolu i jego aktywnych metabolitów może mieć wpływ zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów cytochromu P450, CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w metabolizmie tramadolu.

Eliminacja
Okres półtrwania $t_{½\beta}$ wynosi około 6 godzin, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania może on zostać przedłużony o czynnik 1,4.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki. Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% podanej dawki. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby okres półtrwania może ulec niewielkiemu wydłużeniu. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania wynosi 13,3 ± 4,9 godziny (dla tramadolu) oraz 18,5 ± 9,4 godziny (dla O-demetylotramadolu), w skrajnych przypadkach -odpowiednio 22,3 i 36 godzin. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <5 ml/min) okres półtrwania dla tramadolu wynosił 11 ± 3,2 godziny oraz dla O-demetylotramadolu 16,9 ±3 godziny, także w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 godziny i 43,2 godziny.

Liniowość lub nieliniowość
Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.

Związek pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym jest zależny od podanej dawki, lecz występuje znaczna zmienność w pojedynczych przypadkach. Zazwyczaj po podaniu skutecznej dawki stężenie w osoczu wynosi 100-300 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

<u>Kombinacja tramadolu chlorowodorku i deksketoprofenu</u>

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniły występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka.
Wyniki pochodzące z badań zarówno *in vitro* jak i *in vivo* wskazują, że zastosowanie kombinacji tramadolu chlorowodorku i deksketoprofenu nie wpływa istotnie na układ sercowonaczyniowy. Mniejszy wpływ na przewód pokarmowy zaobserwowano w przypadku zastosowania kombinacji deksketoprofenu z tramadolem w porównaniu z tramadolem stosowanym w monoterapii.
Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach w ciągu 13 tygodni wykazały poziom, na którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (NOAEL, ang. No Observed Adverse Effect Levels) podczas podawania dawki 6 mg/kg/dobę w przypadku deksketoprofenu oraz 36 mg/kg/dobę w przypadku tramadolu (największe badane dawki), gdy były podawane zarówno pojedynczo jak i w kombinacji (co odpowiada powierzchni pola pod krzywą poziomu NOAEL po pojedynczym podaniu 25,10 razy oraz 1,38 razy większym narażeniu człowieka na deksketoprofen i tramadol, co odpowiada pojedynczej dawce klinicznej 25 mg deksketoprofenu i 75 mg tramadolu). Nie zaobserwowano nowej toksyczności, w porównaniu z opisaną wcześniej dla deksketoprofenu lub tramadolu.

Deksketoprofen
Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję i immunofarmakologii nie ujawniły występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka. Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach i małpach wykazały poziom NOAEL (poziom, na którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych) podczas podawania dawki 3 mg/kg/dobę. Głównym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu dużych dawek produktu leczniczego były nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz choroba wrzodowa, występujące w sposób zależny od dawki.

Tramadol
W przypadku powtarzanego podawania doustnie oraz pozajelitowo tramadolu szczurom i psom przez 6 - 26 tygodni oraz podawania doustnie psom przez 12 miesięcy, badania hematologiczne, biochemiczne i histologiczne nie wykazały żadnych zmian mogących mieć związek z podawaniem tramadolu. Objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły dopiero po dużych dawkach tramadolu, znacznie przekraczających zakres terapeutyczny: niepokój, ślinienie, drgawki i zmniejszony przyrost masy ciała. Szczury i psy tolerowały bez żadnych działań niepożądanych dawki doustne, odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., a psy także dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg mc. U szczurów tramadol w dawkach powyżej 50 mg/kg mc./dobę wywoływał działanie toksyczne u samic i zwiększał śmiertelność noworodków. U potomstwa występowało opóźnienie rozwoju objawiające się zaburzeniami kostnienia szkieletu, opóźnionym otwieraniem oczu i ujścia pochwy. Płodność samców pozostawała niezaburzona. Po podaniu większych dawek (powyżej 50 mg/kg mc./dobę) u samic występowało zmniejszenie płodności i zmniejszenie liczby ciąż. U królików działanie toksyczne u ciężarnych samic oraz anomalie kostnienia u potomstwa obserwowano po podaniu dawek większych niż 125 mg/kg mc.
W niektórych badaniach *in vitro* uzyskiwano dowody na mutagenne działanie tramadolu. Badania *in vivo* nie wykazały takiego działania. Zgodnie z dotychczas zebraną wiedzą tramadol może być zaliczony do substancji niemutagennych.
Przeprowadzono także badania nad działaniem rakotwórczym tramadolu chlorowodorku u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak jakiegokolwiek związku między podawaniem tramadolu a częstotliwością występowania nowotworów. W badaniach na myszach zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalność na gruczolaki z komórek wątrobowych (zależne od dawki, nieznamienne statystycznie zwiększenie powyżej dawki 15 mg/kg mc.) oraz niezależne od dawki zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic (znamienne statystycznie, ale niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol 3350 (E 1521)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E 553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Aluminium/PVC/papier/Aluminium): 10, 15, 20, 30 oraz 50 tabletek powlekanych, w pudełku tekturowym.
Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): 10, 15, 20, 30 oraz 50 tabletek powlekanych, w pudełku tekturowym.
Blister perforowany, jednodawkowy (OPA/Aluminium/PVC/papier/Aluminium): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 oraz 50 x 1 tabletka powlekana, w pudełku tekturowym.
Blister perforowany, jednodawkowy (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 oraz 50 x 1 tabletka powlekana, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29119

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.06.2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2026