

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TRACEMOL, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna tabletki powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodoru i 325 mg paracetamolu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana

Tabletka powlekana, podłużna, obustronnie wypukła, w kolorze jasnożółtym.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy TRACEMOL jest wskazany do objawowego leczenia bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu u osób dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia.

TRACEMOL należy stosować u pacjentów cierpiących na ból umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po podaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym i wymaga skojarzonego zastosowania chlorowodoru tramadolu i paracetamolu (zob. punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież (od 12 roku życia):*

Produkt leczniczy TRACEMOL należy stosować wyłącznie u pacjentów cierpiących na ból o umiarkowanym i dużym nasileniu, u których leczenie skojarzone tramadolem i paracetamolem jest uznane za odpowiednie.

Dawkę należy ustalić indywidualnie zależnie od stopnia nasilenia bólu i odpowiedzi pacjenta. Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki powlekane produktu leczniczego TRACEMOL. W razie potrzeby można podać dodatkowe dawki, ale nie należy przekraczać 8 tabletek powlekanych (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż 6 godzin.

W żadnym wypadku produktu leczniczego TRACEMOL nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (zob. punkt 4.4).

Jeżeli, ze względu na charakter i ciężkość schorzenia, wymagane jest powtórne lub przedłużone leczenie produktem leczniczym TRACEMOL, należy regularnie kontrolować stan pacjenta (o ile możliwe, należy przerywać leczenie) w celu oceny, czy leczenie należy kontynuować.

#### *Dzieci:*

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego TRACEMOL u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia. Dlatego leczenie tej populacji pacjentów nie jest zalecane.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

Można stosować zwykłe dawki, ale należy zwrócić uwagę, że u ochotników w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji wzrastał o 17% po podaniu doustnym. Ze względu na zawartość tramadolu zaleca się, aby u pacjentów w wieku powyżej 75 roku życia odstęp między kolejnymi dawkami był nie krótszy niż 6 godzin.

#### *Niewydolność nerek:*

Ze względu na zawartość tramadolu stosowanie produktu leczniczego TRACEMOL u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) nie jest zalecane. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny od 10 do 30 ml/min) odstęp między dawkami należy wydłużyć do 12 godzin. Ponieważ tramadol jest usuwany bardzo powoli za pomocą hemodializy lub hemofiltracji, podanie leku po dializie w celu podtrzymania działania przeciwbólowego zwykle nie jest konieczne.

#### *Niewydolność wątroby:*

Produktu leczniczego TRACEMOL nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (zob. punkt 4.3). W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby można rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami (zob. punkt 4.4).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynów. Tabletek nie wolno łamać ani żuć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Jednoczesne leczenie inhibitorami MAO lub w ciągu dwóch tygodni od zakończenia leczenia (zob. punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka niepoddająca się leczeniu (zob. punkt 4.4)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ostrzeżenia:

- U osób dorosłych i młodzieży od 12 roku życia nie należy przekraczać maksymalnej dziennej dawki wynoszącej 8 tabletek powlekanych produktu leczniczego TRACEMOL. W celu zapobieżenia przedawkowaniu, pacjentów należy informować, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie przyjmowali innych leków zawierających paracetamol (w tym leków

dostępnych bez recepty) lub chlorowoderek tramadolu bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

- W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $<10$  ml/min) produkt leczniczy TRACEMOL nie jest zalecany.
- Produktu leczniczego TRACEMOL nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (zob. punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.
- Produkt leczniczy TRACEMOL nie jest zalecany w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadol nie jest odpowiedni do leczenia zastępczego u pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo, iż tramadol jest agonistą opioidowym, nie łagodzi objawów wynikających z odstawienia morfiny.
- U pacjentów leczonych tramadolem, podatnych na wystąpienie drgawek lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, w szczególności niektórymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi lub miejscowo podawanymi lekami znieczulającymi zgłaszano występowanie drgawek. . O ile nie jest to absolutnie konieczne, pacjenci z padaczką kontrolowaną farmakologicznie lub osoby podatne na występowanie drgawek nie powinny być leczone produktem leczniczym TRACEMOL. Drgawki obserwowano u pacjentów otrzymujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może wzrosnąć, jeżeli dawki tramadolu przekraczają najwyższą zalecaną dawkę.
- Jednoczesne stosowanie leków opioidowych o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufiny, buprenorfiny, pentazocyny) nie jest zalecane (zob. punkt 4.5).

#### Środki ostrożności:

- Produkt leczniczy TRACEMOL należy stosować ostrożnie u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, pacjentów ze skłonnością do drgawek, pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych, pacjentów we wstrząsie, pacjentów z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, pacjentów ze schorzeniami mającymi wpływ na ośrodek oddechowy lub czynności oddechowe oraz u osób ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.
- U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby.
- Przy podawaniu w dawkach terapeutycznych tramadol może spowodować objawy zespołu odstawienia. W rzadkich przypadkach obserwowano przypadki uzależnienia i nadużywania (zob. punkt 4.8)
- Mogą wystąpić reakcje z odstawienia, podobne do tych obserwowanych po odstawianiu opioidów (zob. punkt 4.8)
- W jednym badaniu zaobserwowano, że stosowanie tramadolu z enfluranem i tlenkiem azotu w trakcie ogólnego znieczulenia nasiliło wspomnienia śródoperacyjne. Do czasu uzyskania dalszych informacji należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiego znieczulenia.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania:

- Nieselektywne inhibitory MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, poty, drżenia, splątanie, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO-A

Na podstawie ekstrapolacji stosowania nieselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, poty, drżenia, splątanie, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO-B

Objawy ośrodkowego pobudzenia podobne do objawów zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, poty, drżenia, splątanie, a nawet śpiączka.

W przypadku leczenia inhibitorami MAO należy przerwać leczenie; konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z następującymi środkami:

- Alkohol

Alkohol zwiększa działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.

Ze względu na osłabienie koncentracji uwagi może się zwiększyć zagrożenie związane z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.

Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i stosowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepina i inne leki indukujące enzymy

Ryzyko obniżenia skuteczności i czasu trwania działania ze względu na obniżone stężenie tramadolu w osoczu.

- Opioidowe leki o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Osłabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia.

### Należy rozważyć jednoczesne stosowanie z następującymi lekami:

- Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego czasowo powiązanego z leczeniem tramadolem i innymi lekami serotonergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i tryptany. Objawami zespołu serotoninowego jest na przykład splątanie, pobudzenie, gorączka, poty, ataksja, hiperrefleksja, drgawki kloniczne mięśni i biegunka.

- Inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnień), barbiturany i benzodiazepiny.

Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, co może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.

- Inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, jak np. inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnień), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki uspokajające, leki nasenne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, talidomid i baklofen.  
Stosowanie tych leków może spowodować nasilenie depresji ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na koncentrację uwagi może zwiększyć się zagrożenie związane z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.
- Ponieważ zaobserwowano wzrost wskaźnika INR, zaleca się okresowe monitorowanie czasu protrombiny w przypadku podawania produktu leczniczego TRACEMOL równocześnie z lekami o działaniu podobnym do warfaryny.
- Inne leki hamujące CYP3A4, jak np. ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) i prawdopodobnie metabolizm czynnego O-demetylowanego metabolitu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie było badane.

Leki obniżające próg drgawkowy, jak np. bupropion, leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki. Równoczesne stosowanie tramadolu z tymi lekami może zwiększyć ryzyko wystąpienia drgawek. Metoklopramid i domperidon mogą przyspieszyć wchłanianie paracetamolu. Cholestyramina może ograniczyć wchłanianie leku.

W niektórych badaniach zaobserwowano, że podanie antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> o działaniu przeciwwymiotnym, ondansetronu, w okresie przed- i po-operacyjnym było związane ze zwiększeniem zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

#### **4.6 Płodność, wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża:

Produkt leczniczy TRACEMOL jest preparatem złożonym, którego jedną z substancji czynnych stanowi tramadol; nie należy go stosować w trakcie ciąży.

##### Informacje dotyczące paracetamolu:

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

##### Informacje dotyczące tramadolu:

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tramadolu w ciąży nie zaleca się jego stosowania u kobiet ciężarnych. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie ma wpływu na kurczliwość mięśnia macicy. U noworodków może spowodować zmiany częstości oddechów, które nie są klinicznie istotne. Długotrwałe stosowanie w trakcie ciąży może prowadzić do przyzwyczajenia i wystąpienia u noworodka objawów odstawiennych.

### Laktacja:

Ponieważ produkt leczniczy TRACEMOL jest preparatem złożonym, którego jedną z substancji czynnych stanowi tramadol, nie należy go stosować w trakcie karmienia piersią.

Informacje dotyczące paracetamolu:

Paracetamol przenika do mleka kobiecego, ale w ilościach nieistotnych klinicznie. Według dostępnych danych opublikowanych w piśmiennictwie karmienie piersią nie jest przeciwwskazane u kobiet przyjmujących jednoskładnikowe produkty lecznicze zawierające sam paracetamol.

Informacje dotyczące tramadolu:

Tramadol i jego metabolity są obecne w mleku kobiecym w niewielkich ilościach. Dziecko może spożyć z mlekiem około 0,1% dawki przyjętej przez matkę. Tramadolu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn**

Tramadol może spowodować senność lub zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych leków działających depresyjnie na OUN. Jeśli pacjent zaobserwuje niepokojące objawy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania preparatu złożonego zawierającego paracetamol/tramadol obejmowały nudności, zawroty głowy oraz senność; obserwowano je u ponad 10% pacjentów.

W celu określenia częstości występowania działań niepożądanych stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

#### Zaburzenia psychiczne:

Często: splątanie, zmienność nastrojów (zaburzenia lękowe, nerwowość, podniecenie), zaburzenia snu

Niezbyt często: depresja, halucynacje, koszmary senne, niepamięć

Rzadko: uzależnienie od leku

#### Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: zawroty głowy, senność

Często: bóle głowy, drżenia

Niezbyt często: mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia czucia, szum w uchu

Rzadko: ataksja, drgawki

#### Zaburzenia oka:

Rzadko: zamglone widzenie

#### Zaburzenia serca:

Niezbyt często: nadciśnienie, kołatania serca, tachykardia, arytmia

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia

Niezbyt często: zaburzenia połykania, smoliste stolce

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: potliwość, świąd

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu i zaleganie moczu)

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: dreszcze, uderzenia gorąca, bóle w klatce piersiowej.

#### Obserwacje po wprowadzeniu leku do obrotu

Bardzo rzadko: nadużywanie

Mimo iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu, to nie można wykluczyć ich wystąpienia:

#### Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, omdlenie (zapaść).
- W czasie nadzoru po wprowadzeniu tramadolu do obrotu zaobserwowano rzadkie przypadki zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki: reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i reakcja anafilaktyczna.
- Rzadkie przypadki: zmiany apetytu, osłabienie narządu ruchu oraz zahamowanie oddychania.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić psychiczne działania niepożądane, charakteryzujące się osobniczą zmiennością co do intensywności i charakteru (zależnie od osobowości i czasu trwania leczenia). Mogą one obejmować: zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia związana z niepokojem), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie,

sporadycznie zwiększenie) i zmiany zdolności poznawczych i odbioru wrażeń (np. zaburzenia procesu podejmowania decyzji, zaburzenia percepcji).

- Zaobserwowano nasilenie astmy, ale nie ustalono związku przyczynowego z lekiem.
- Mogą wystąpić objawy zespołu odstawienia podobne do objawów zespołu po odstawieniu opiatów: pobudzenie, zaburzenia lękowe, nerwowość, bezsenność, pobudzenie, nadmierna ruchliwość, drżenia i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Następujące objawy obserwowano bardzo rzadko po nagłym odstawieniu chlorowodoru tramadolu: ataki paniki, poważne zaburzenia lękowe, halucynacje, zaburzenia czucia, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

#### Paracetamol

- Działania niepożądane paracetamolu występują rzadko, ale może wystąpić nadwrażliwość, w tym wysypka skórna. Zgłaszano zmiany parametrów krwinkowych, w tym trombocytopenię i agranulocytozę, ale niekoniecznie były one związane przyczynowo ze stosowaniem paracetamolu.
- W kilku raportach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii w przypadku stosowania paracetamolu razem z lekami z grupy warfaryny. W innych badaniach nie wykazano zmian czasu protrombinowego.

### **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy TRACEMOL jest preparatem złożonym z dwóch substancji czynnych. W przypadku przedawkowania objawy mogą obejmować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania tramadolu lub paracetamolu albo obu substancji czynnych.

#### Objawy przedawkowania tramadolu:

W przypadku zatrucia tramadolem można oczekiwać wystąpienia objawów podobnych do objawów typowych dla ośrodkowo działających leków przeciwbólowych (opiodów). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości w tym śpiączkę, drgawki i zahamowanie ośrodka oddechowego, mogące prowadzić do zatrzymania oddechu.

#### Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie jest szczególnie niebezpieczne u dzieci. Objawami w ciągu pierwszych 24 godzin jest błądź, nudności, wymioty, brak łaknienia i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może wystąpić od 12 do 48 godzin po spożyciu. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku poważnego zatrucia niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Może wystąpić ostra niewydolność nerek z martwicą kanalików, nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano także zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

U osób dorosłych dawki paracetamolu od 7,5 g do 10 g lub więcej mogą spowodować uszkodzenie wątroby. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu wchodzą w nieodwracalne wiązanie z tkanką wątroby (inaczej niż w przypadku spożycia terapeutycznej dawki paracetamolu, która ulega prawidłowej detoksyfikacji przez glutation).



### Postępowanie ratunkowe:

- natychmiastowe przetransportowanie do wyspecjalizowanej placówki;
- podtrzymanie czynności układu oddechowego i krążenia;
- przed rozpoczęciem leczenia należy możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu pobrać próbkę krwi w celu oceny stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu oraz wykonania prób wątrobowych;
- próby wątrobowe należy wykonać na początku (po przedawkowaniu) i powtarzać oznaczenie co 24 godziny. Zwykle obserwowany jest wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ASAT, ALAT), który powraca do prawidłowych wartości po jednym lub dwóch tygodniach;
- należy opróżnić żołądek, indukując wymioty podrażnieniem (o ile pacjent jest przytomny) lub płuczac żołądek;
- należy wdrożyć środki podtrzymujące czynności życiowe, np. udrożnienie dróg oddechowych i podtrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego; do odwrócenia depresji oddechowej należy zastosować nalokson; drgawki należy kontrolować diazepamem.
- Tramadol jest w niewielkim stopniu usuwany z krwi metodą hemodializy lub hemofiltracji. Dlatego w ramach detoksyfikacji nie zaleca się leczenia ostrego zatrucia produktem leczniczym TRACEMOL za pomocą hemodializy lub hemofiltracji.

Konieczne jest natychmiastowe leczenie przedawkowania paracetamolu. Nawet w przypadku braku istotnych wczesnych objawów pacjentów należy niezwłocznie kierować do szpitala w celu zapewnienia natychmiastowej pomocy medycznej. Jeżeli osoba dorosła lub nastoletnia spożyła co najmniej 7,5 g paracetamolu lub jeżeli dziecko spożyło >150 mg/kg paracetamolu w ciągu minionych 4 godzin, należy przeprowadzić płukanie żołądka. Stężenie paracetamolu w krwi należy ocenić 4 godziny po przedawkowaniu, aby przewidzieć ryzyko uszkodzenia wątroby (na podstawie nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być podanie doustne metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny (NAC), które mogą korzystnie wpłynąć w okresie 48 godzin od przedawkowania. Dożylnie podanie NAC jest bardziej korzystne, o ile rozpoczęto je w ciągu 8 godzin od wystąpienia przedawkowania. Niemniej jednak NAC należy nadal podać, jeżeli od przedawkowania upłynęło ponad 8 godzin i należy je kontynuować przez cały czas leczenia. Leczenie NAC należy rozpocząć niezwłocznie w przypadku podejrzenia poważnego przedawkowania. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

Niezależnie od ilości spożytego paracetamolu odtrutkę na paracetamol, NAC, należy podać możliwie jak najszybciej, drogą doustną lub dożylną, o ile to możliwe w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne opioidy; tramadol, preparaty złożone, kod ATC: N02AX52

Leki przeciwbólowe

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , z wyższym powinowactwem do receptorów  $\mu$ . Inne mechanizmy jego działania przeciwbólowego obejmują hamowanie wychwytu neuronalnego noradrenaliny i zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol działa także przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol w szerokim zakresie dawek przeciwbólowych nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza także motoryki przewodu pokarmowego. Działanie na układ sercowo-naczyniowy jest zwykle niewielkie. Uważa się, że siła działania tramadolu wynosi od 1/10 do 1/6 siły morfiny.

Dokładny mechanizm właściwości przeciwbólowych paracetamolu nie jest znany i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Produkt leczniczy TRACEMOL jest określony jako lek przeciwbólowy II stopnia przez WHO i powinien być stosowany zgodnie ze wskazaniami lekarza.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Tramadol jest stosowany jako postać racemiczna, a postaciach [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane w krwi. Mimo że tramadol jest szybko wchłaniany po podaniu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym doustnym podaniu jednej tabletki powlekanej produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol (37,5 mg + 325 mg) maksymalne stężenie leku w osoczu wynosi odpowiednio 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) i jest osiągnięte po 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Średnie czasy półtrwania w okresie eliminacji  $t_{1/2}$  wynoszą 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którzy otrzymywali doustnie produkt leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol w dawkach jednorazowych i wielokrotnych, nie zaobserwowano żadnych znacznych zmian parametrów kinetycznych żadnego ze składników czynnych preparatu w porównaniu z parametrami składników czynnych po podaniu każdego z nich osobno.

### Wchłanianie:

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

Po podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol, paracetamol jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu jest osiągnięte po 1 godzinie i czas ten nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Podanie doustne produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol z posiłkiem nie wpływa istotnie na stężenie leku w osoczu ani na zakres wchłaniania tramadolu czy paracetamolu, dlatego produkt leczniczy TRACEMOL można przyjmować niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja:

Tramadol charakteryzuje się wysokim powinowactwem do tkanek ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Z białkami osocza wiąże się w około 20%.

Wydaje się, że paracetamol ulega rozległej dystrybucji w większości tkanek organizmu, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Jego pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Niewielka ilość (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm:

Tramadol jest rozlegle metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu, natomiast 60% dawki jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany w wyniku O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 oraz w wyniku N-demetylacji (katalizowanej przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 jest dalej metabolizowany w wyniku N-demetylacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Czas półtrwania w okresie eliminacji w osoczu dla M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 charakteryzuje się działaniem przeciwbólowym większym niż substancja macierzysta. Stężenie M1 w osoczu jest kilka razy niższe niż tramadolu i nie jest prawdopodobne, aby działanie kliniczne uległo zmianie w wyniku podania powtarzanych dawek.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch głównych szlakach metabolicznych: sprzęgania z kwasem glukuronowym i sprzęgania z kwasem siarkowym. Ta ostatnia droga może zostać szybko wysycona w przypadku podawania dawek wyższych od terapeutycznych. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P450 do czynnego związku pośredniego (N-acetylobenzochinoimina), który w normalnych warunkach stosowania jest szybko inaktywowany przez zredukowany glutation i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Niemniej jednak w przypadku poważnego przedawkowania ilość tego toksycznego metabolitu wzrasta.

### Wydalanie:

Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Czas półtrwania paracetamolu w okresie eliminacji wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych, natomiast jest krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie w postaci pochodnych sprzężonych z kwasem glukuronowym i siarkowym, w sposób zależny od dawki. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono odrębnych badań przedklinicznych dla preparatu złożonego (tramadol i paracetamol) w celu oceny jego rakotwórczego i mutagennego wpływu lub wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów otrzymujących doustnie preparat złożony z tramadolu i paracetamolu nie zaobserwowano działania teratogennego, które można było przypisać temu leкови.

Wykazano, że preparat złożony Tramadol/Paracetamol działa toksycznie na zarodek i płód u szczura, jeżeli ciężarne samice otrzymywały dawkę toksyczną (50/434 mg/kg preparatu tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna dla człowieka. Po zastosowaniu takiej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie toksyczne na zarodek i płód objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby dodatkowych żeber. Niższe dawki, będące mniej toksyczne dla ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg preparatu złożonego tramadol/paracetamol) nie działały toksycznie na zarodek ani na płód.

W wynikach standardowych badań mutagenności nie stwierdzono żadnego potencjalnego ryzyka wystąpienia działania genotoksycznego tramadolu u człowieka.

W badaniach rakotwórczości nie stwierdzono potencjalnego ryzyka stosowania tramadolu u człowieka.

W badaniach na zwierzętach dotyczących stosowania wysokich dawek tramadolu stwierdzono wpływ na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków związane z działaniem toksycznym u matek. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani na rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie stwierdzono wpływu na płodność po doustnym podaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców szczurów i do 75 mg/kg u samic szczurów.

W rozszerzonych badaniach nie stwierdzono widocznego ryzyka działania genotoksycznego paracetamolu w dawkach terapeutycznych (czyli nietoksycznych).

W wieloletnich badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono oznak widocznego działania tumorogennego, jeżeli paracetamol był podawany w dawkach nietoksycznych dla wątroby.

W badaniach na zwierzętach i wszechstronnych badaniach dotyczących stosowania u ludzi nie stwierdzono działania toksycznego na rozród.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Opadry yellow 03K82345: hypromeloza 6 cPs, tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna, żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

SUBSTIPHARM DÉVELOPPEMENT  
8 rue Bellini  
75116 PARIS  
Francja

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU**

{MM/RRRR}