

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane

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

Każda tabletki powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku i 325 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana  
(tabletki)

Tabletki jasno-żółte, w kształcie kapsułek, obustronnie wypukłe, powlekane z wytłoczonym tekstem „C8” na jednej stronie.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg +325 mg, tabletki powlekane jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu. Stosowanie produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg +325 mg tabletki powlekane należy ograniczyć do pacjentów, których ból o umiarkowanym i dużym nasileniu uzasadnia zastosowanie połączenia tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### *Dawkowanie*

Osoby dorosłe i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

Stosowanie produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg +325 mg, tabletki powlekane należy ograniczyć do pacjentów, których ból umiarkowanym i dużym nasileniu uzasadnia zastosowanie połączenia tramadolu i paracetamolu.

Dawkowanie należy dobrać indywidualnie w zależności od nasilenia bólu oraz reakcji organizmu pacjenta. Należy zazwyczaj wybrać najniższą skuteczną dawkę uśmierzającą ból.

Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg +325 mg tabletki powlekane. W razie potrzeby można podać dawki dodatkowe; nie należy przekraczać 8 tabletek (co stanowi odpowiednik 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić przynajmniej sześć godzin.

Produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg +325 mg, tabletki powlekane w żadnym wypadku nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeżeli z powodu charakteru i nasilenia dolegliwości konieczne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg+325 mg, tabletki powlekane, należy wdrożyć dokładne i regularne badania stanu zdrowia w celu ustalenia, czy konieczne jest kontynuowanie leczenia. Jeśli to możliwe, w leczeniu należy stosować przerwy.

### Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane u dzieci w wieku do 12 lat. W związku z tym w tej populacji pacjentów nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego

### Pacjenci w podeszłym wieku

u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest zwykle konieczna. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. Dlatego u

tych pacjentów należy wydłużyć czas pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani lub z niewydolnością wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

#### *Sposób podawania:*

Wyłącznie do stosowania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością wody. Tabletek nie wolno łamać ani rozgryzać.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym, opioidami lub lekami psychotropowymi
- Produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane nie należy podawać pacjentom aktualnie przyjmującym inhibitory monoaminooksydazy lub w okresie dwóch tygodni od ich odstawienia (patrz punkt 4.5)
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Niepoddająca się leczeniu padaczka (patrz punkt 4.4)

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

#### *Ostrzeżenia:*

- U dzieci i młodzieży w wieku powyżej 12 lat nie należy przekraczać dawki maksymalnej produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane wynoszącej 8 tabletek na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, zaleca się pacjentom, aby nie przekraczali zalecanej dawki ani nie stosowali jednocześnie innych produktów

lecniczych zawierających paracetamol (w tym dostępnych w sprzedaży odręcznej) lub tramadol bez zasięgnięcia porady lekarza.

- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane w przypadku ostrej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/mm).
- Nie należy stosować produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby. Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest wyższe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby (bez towarzyszącej marskości). Przy umiarkowanym nasileniu objawów należy dokładnie rozważyć wydłużenie okresów pomiędzy dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadolu nie należy stosować do leczenia zastępczego u pacjentów uzależnionych od opioidów. Chociaż tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi on objawów z odstawienia morfiny.
- Istnieją doniesienia o występowaniu drgawek u zażywających tramadol pacjentów podatnych na napady padaczkowe lub zażywających inne leki obniżające próg drgawkowy, zwłaszcza selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym lub znieczulających miejscowo. Produkt leczniczy Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane można stosować u pacjentów z kontrolowaną lekami padaczką oraz pacjentów podatnych na występowanie napadów padaczkowych tylko, jeżeli występują poważne okoliczności uzasadniające użycie. Istnieją doniesienia o występowaniu drgawek u pacjentów zażywających tramadol w zalecanych dawkach terapeutycznych. Stosowanie tramadolu w dawkach przekraczających górną zalecaną granicę może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia drgawek.
- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania opioidów o działaniu agonistycznym-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

#### *Środki ostrożności dotyczące stosowania*

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg u pacjentów z urazem czaszkowym, podatnych na epizody padaczkowe, chorób układu

żółciowego, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanym przyczynie, zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego lub zaburzeniami oddychania, lub ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Przedawkowanie paracetamolu u niektórych pacjentów może mieć działanie hepatotoksyczne.

Po zakończeniu podawania dawek terapeutycznych tramadolu istnieje możliwość wystąpienia zespołu odstawiennego. W rzadkich przypadkach odnotowano przypadki uzależnień i celowego nadużywania tramadolu (patrz punkt 4.8).

Mogą wystąpić objawy zespołu abstynencyjnego, podobne do występujących w przypadku odstawienia opiatów (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu ustalono, że stosowanie tramadolu przy znieczuleniu ogólnym enfluranem i tlenkiem azotu zwiększa możliwość śródoperacyjnego powrotu świadomości. Do momentu uzyskania dalszych informacji należy unikać stosowania tramadolu przy znieczuleniu płytkim.

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

*Leki przeciwwskazane podczas leczenia:*

- Nieselektywne inhibitory MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, częstoskurcz, zlewne poty, drżenie, splątanie i nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO-A

Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, częstoskurcz, zlewne poty, drżenie, splątanie i nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO-B

Objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego wskazujące na zespół serotoninowy: biegunka, częstoskurcz, zlewne poty, drżenie, splątanie i nawet śpiączka.

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO; konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

*Substancje nie zalecane podczas leczenia:*

- Alkohol

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.

Prowadzi to do senności, która może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Nie należy pić napojów alkoholowych ani przyjmować leków zawierających alkohol.

- Karbamazepina i inne induktory enzymów mikrosomalnych

Ryzyko zmniejszenia skuteczności oraz skrócenia czasu działania z powodu obniżenia stężenia tramadolu w osoczu.

- Leki opioidowe o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Zmniejszenie działania przeciwbólowego przez konkurencyjny efekt blokujący receptorów, z ryzykiem wystąpienia zespołu abstynencyjnego.

*Leki, których stosowanie podczas leczenia wymaga zachowania szczególnej ostrożności:*

- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpyschotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol)

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotoninerгіcznych, takich jak inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować serotoninową toksyczość. Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli zaobserwowano u pacjenta jeden z poniższych zespołów objawów

- Klonus spontaniczny
- Klonus indukowany lub klonus gałek ocznych z pobudzeniem lub obfitymi potami

- Drżenie i wzmożenie odruchów
- wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała  $>38^{\circ}\text{C}$  oraz klonus indukowany lub klonus gałek ocznych.

Zaprzestanie stosowania leków serotoninerгіcznych zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

- Inne pochodne morfiny (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), pochodne benzodiazepiny i barbiturany  
zwiększone ryzyko zahamowania ośrodkowego oddechowego, które może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.
- Inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, jak pochodne innych opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, pochodne benzodiazepiny, inne leki przeciwlękowe, leki hipnotyczne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym, talidomid i baklofen.  
Stosowanie tych leków może spowodować nasilenie depresyjnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Prowadzi to do senności, która może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.
- W związku z doniesieniami o podwyższeniu wskaźnika krzepnięcia krwi INR zaleca się okresową ocenę czasu protrombinowego, zgodnie ze stanem medycznym pacjenta, w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane oraz związków o budowie podobnej do warfaryny.
- Inne leki o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm czynnego metabolitu, powstającego w wyniku O-demetylacji. Nie zbadano, jakie znaczenie ma ta interakcja w praktyce klinicznej.
- Stosowanie metoklopramidu lub domperidonu zwiększa szybkość wchłaniania paracetamolu, a stosowanie cholestyraminy ogranicza wchłanianie.
- W ograniczonej liczbie badań przed- lub pooperacyjne zastosowanie przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub>, ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie pacjenta na tramadol w leczeniu bólu pooperacyjnego.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### *Ciąża*

Ponieważ produkt leczniczy Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane jest lekiem złożonym, zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, w tym tramadol, nie należy go stosować podczas ciąży.

- Dane dotyczące paracetamolu:

W badaniach epidemiologicznych obejmujących kobiety w ciąży nie wykazano niekorzystnego wpływu spowodowanego stosowaniem zalecanych dawek paracetamolu.

- Dane dotyczące tramadolu:

Tramadolu nie należy stosować w ciąży gdyż brak jest wystarczających danych pozwalających właściwie ocenić bezpieczeństwo jego stosowania. Tramadol podany przed porodem lub w jego trakcie nie wpływa na skurcze macicy. U noworodków lek może spowodować zmiany częstości oddechów, które zazwyczaj nie są znaczące klinicznie. Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może prowadzić do przyzwyczajenia i wystąpienia u noworodka objawów odstawiennych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną tramadolu (patrz punkt 5.3). Tramadol przenika przez łożysko.

### *Laktacja:*

Ponieważ produkt leczniczy Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane jest lekiem złożonym, zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, w tym tramadol, nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

- Dane dotyczące paracetamolu:

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

- Dane dotyczące tramadolu:

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



tramadolem. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

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

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy szczególnie w przypadku stosowania produktu leczniczego z alkoholem lub innymi lekami wpływającymi hamująco na OUN. Jeśli pojawią się takie działania, pacjent nie może prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych dotyczących połączenia paracetamolu i tramadolu są nudności, zawroty głowy i senność, występujące u ponad 10% pacjentów.

*Zaburzenia serca :*

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): nadciśnienie, kołatanie serca, tachykardia, niemierność akcji serca.

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zawroty głowy, senność

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): drżenie głowy

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): mimowolne kurcze mięśni, parestezje, szum w uszach

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): ataksja, drgawki.

*Zaburzenia psychiczne:*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): splątanie, zmienność nastrojów (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): depresja, omamy, koszmary senne, utrata pamięci

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): uzależnienie od leku.

Badania porejestracyjne

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

*Zaburzenia oka:*

Rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ): nieostre widzenie

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

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

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): nudności

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia

Nieczęsto ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): zaburzenia przełykania, smoliste stolce.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): podwyższenie aktywności transaminaz wątrobowych.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej :*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): obfite poty, świąd

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka).

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu lub zatrzymanie moczu).

*Cały organizm:*

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): dreszcze, uderzenia gorąca, bóle w klatce piersiowej.

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

## **Tramadol**

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol).
- Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu wykazują rzadką możliwość zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadkie przypadki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): zmiany łaknienia, osłabienie mięśni i zaburzenia oddychania.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne różniące się międzypersonalnie, co do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Te zaburzenia mogą obejmować zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- Zaobserwowano przypadki nasilenia astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
  - Objawy odstawienne, podobne do występujących po odstawieniu opiatów, jak pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Inne objawy rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu tramadolu to: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony OUN.

## **Paracetamol**

- Działania niepożądane po przyjęciu paracetamolu są rzadkie, jednak mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości takie, jak wysypka skórna. Istnieją doniesienia o hematologicznych działaniach niepożądanych takich, jak trombocytopenia i agranulocytoza, które jednak nie musiały być przyczynowo związane z przyjmowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy warfaryn. W innych badaniach czas protrombinowy nie ulegał zmianie.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Ważne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści wobec ryzyka produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 492 11 00

Faks: + 48 22 492 11 09

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku

## **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane jest lekiem złożonym, zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych. W przypadku przedawkowania objawy mogą wynikać z zatrucia tramadolem, paracetamolem lub obydwoma tymi składnikami leku jednocześnie.

### *Objawy przedawkowania tramadolu:*

Z zasady po zatruciu tramadolem należy się spodziewać objawów podobnych do obserwowanych w przypadku innych ośrodkowo działających środków przeciwbólowych (opiodów). Obejmują one w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki i zahamowanie ośrodka oddechowego, co może prowadzić do zatrzymania oddechu.

### *Objawy przedawkowania paracetamolu:*

Przedawkowanie jest szczególnie groźne w przypadku małych dzieci. Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin są: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu leku. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ostrego zatrucia niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Może wystąpić ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka kanalików

nerkowych, nawet jeśli nie doszło do ciężkiego uszkodzenia wątroby. Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

U osób dorosłych, które przyjęły 7,5–10 g lub więcej paracetamolu istnieje możliwość uszkodzenia wątroby. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle w wystarczającym stopniu wiązane przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) wiążą się nieodwracalnie z tkankami wątroby.

#### Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Natychmiast umieścić pacjenta na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia
- Przed rozpoczęciem leczenia należy możliwie szybko po przedawkowaniu pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania prób wątrobowych.
- Próby wątrobowe należy wykonać maksymalnie szybko po przedawkowaniu i powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, ALAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) lub płukanie żołądka.
- Należy prowadzić działania podtrzymujące takie, jak utrzymanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia. W celu odwrócenia depresji ośrodka oddechowego należy stosować nalokson, a napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepamu.
- Tramadol jest w znikomym stopniu eliminowany z surowicy poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też, leczenie ostrego przedawkowania produktem leczniczym Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest zasadne przy odtruwaniu.

Natychmiastowe leczenie ma niezwykle istotne znaczenie w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. Pomimo braku znaczących wczesnych objawów, pacjentów należy pilnie skierować do szpitala w celu podjęcia leczenia. U osób dorosłych i młodzieży, po przyjęciu 7,5 g (lub więcej) paracetamolu oraz dzieci, które przyjęły paracetamol w ilości  $\geq 150$  mg/kg m.c., należy wykonać płukanie żołądka, jeśli od przyjęcia leku nie upłynęło więcej niż 4 godziny. Stężenie paracetamolu we krwi należy zmierzyć po 4 godzinach od przedawkowania w celu

określenia ryzyka rozwoju uszkodzenia wątroby (na podstawie nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny (NAC), która może mieć korzystne działanie do 48 godzin po przedawkowaniu. Podanie dożylnie N-acetylocysteiny ma największą skuteczność w ciągu 8 godzin od przedawkowania. Jednakże N-acetylocysteinę należy podać również, jeśli minęło więcej niż osiem godzin i kontynuować w całym cyklu leczenia. Jeśli podejrzewa się znaczne przedawkowanie, należy natychmiast rozpocząć leczenie N-acetylocysteina. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

Niezależnie od zgłoszonej ilości przyjętego paracetamolu, należy możliwie jak najszybciej podać odtrutkę na paracetamol pod postacią N-acetylocysteiny (doustnie lub dożylnie), w ciągu 8 godzin od zatrucia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Kod ATC: N02A X 52

Grupa farmakoterapeutyczna: Tramadol, leki złożone

#### **LEKI PRZECIWBÓLOWE**

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$ , i  $\kappa$  ze szczególnym powinowactwem do receptorów  $\mu$ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek przeciwbólowych nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki układu pokarmowego. Tramadol na ogół wywiera niewielki wpływ na układ krążenia. Uważa się, że siła działania tramadolu równa jest od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO produkt leczniczy Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być stosowany właściwie przez lekarzy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol stosuje się w postaci racemicznej, a postaci [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane we krwi. Chociaż tramadol ulega szybkiego wchłonięciu po przyjęciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki z tramadolem i paracetamolem (37,5 mg tramadolu + 325 mg paracetamolu), maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 µg/ml (paracetamol) i są osiągnięte odpowiednio po 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynoszą 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, po pojedynczym i wielokrotnym podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol, w dawkach odpowiednio 37,5 mg i 325 mg, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnego ze składników czynnych w stosunku do parametrów zaobserwowanych po podaniu każdego z tych składników osobno.

### *Wchłanianie:*

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

Po doustnym podaniu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol, w dawkach odpowiednio 37,5 mg i 325 mg, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny. Nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne podanie produktu leczniczego zawierającego tramadol i paracetamol, w dawkach odpowiednio 37,5 mg i 325 mg w postaci tabletek powlekanych z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy czy szybkość wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu. W związku z tym produktu leczniczego Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg tabletki powlekane można przyjmować niezależnie od posiłków.

### *Dystrybucja:*

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

Paracetamol ulega rozległej dystrybucji do większości tkanek poza tkanką tłuszczową. Pozorna objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 0,9 l/kg. Względnie mała część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

### *Metabolizm:*

Tramadol jest szybko metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, natomiast 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wyniku O-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i N-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP3A) do metabolitu M2. Następnie metabolit M1 ulega dalszym przemianom poprzez N-demetylację i sprzężenie z kwasem glukuronowym. Okres -połowicznej eliminacji metabolitu M1 z osocza wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje silniejsze właściwości przeciwbólowe niż związek macierzysty. Stężenia M1 w osoczu są kilkakrotnie niższe niż tramadolu i istnieje małe prawdopodobieństwo, aby jego udział w działaniu klinicznym zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch szlakach metabolicznych: sprzężanie z kwasem glukuronowym bądź siarkowym. Drugi z wymienionych mechanizmów może ulec szybkiemu wysyceniu w przypadku dawek przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P 450 do aktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-10 benzochinoimina), który w normalnych warunkach jest szybko sprzężany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak w przypadku znacznego przedawkowania ilość tego metabolitu wzrasta.

### *Eliminacja*

Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. U osób dorosłych okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin. Jest on krótszy u dzieci i nieznacznie dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci glukuronidów i siarczanów, w zależności od dawki. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej. W niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.



### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Tramadol/Paracetamol

Nie przeprowadzono żadnych badań przedklinicznych produktu zawierającego stałe dawki dwóch substancji czynnych (tramadol i paracetamol) w celu określenia jego działania rakotwórczego lub mutagennego czy wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów, którym doustnie podano produkt złożony z tramadolu i paracetamolu, nie obserwowano działania teratogennego, które można by przypisać zastosowanemu leкови.

Wykazano, że połączenie tramadolu z paracetamolem wywierało działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód u szczurów, którym podano dawki działające toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby dodatkowych żeber. Dawki mniejsze, powodujące mniej nasilone działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

#### Tramadol

Badania na zwierzętach wykazały, że tramadol podawany w bardzo dużych dawkach miał wpływ na rozwój narządów, proces kostnienia i śmiertelność nowo narodzonego potomstwa powiązaną z działaniem toksycznym u samic. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność po doustnym podaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców szczurów i 75 mg/kg u samic szczurów. Standardowe badania mutagenności nie wykazały potencjalnego działania genotoksycznego tramadolu u ludzi. Wyniki badań dotyczących działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia u ludzi.

#### Paracetamol

Szeroko zakrojone badania nie wykazały istotnego ryzyka genotoksycznego paracetamolu podawanego w dawkach terapeutycznych (czyli nietoksycznych).

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach, którym podawano paracetamol w dawkach nietoksycznych dla wątroby nie wykazały znaczącego potencjału onkogennego paracetamolu.

Badania na zwierzętach i obszerne doświadczenie u ludzi nie wykazały dotychczas toksycznego wpływu na układ rozrodczy

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza, proszek

Skrobia żelowana kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 400, żelaza tlenek, żółty (E 172), Polisorbat 80.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Tramadol Hydrochloride + Paracetamol Bristol Laboratories, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane jest pakowany w blistry z folii

PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Brillpharma (Ireland) Limited  
Inniscarra, Main Street,  
Rathcoole, Co. Dublin  
Irlandia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21529

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

22.10.2013

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**