

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Curidol, 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 powlekane produktu leczniczego Curidol, 37,5 mg + 325 mg, są owalne i obustronnie wypukłe, barwy żółtej, o długości 15,5 mm i szerokości 6,3 mm. Z jednej strony wytłoczony jest napis „NA3”, druga strona jest gładka.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Curidol jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Stosowanie produktu leczniczego Curidol należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem (patrz także punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Curidol należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu z paracetamolem.

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

Dawka maksymalna nie może przekraczać 8 tabletek (co odpowiada 300 mg chlorowodorku tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstępy pomiędzy przyjmowaniem kolejnych dawek powinny wynosić co najmniej sześć godzin.

##### *Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)*

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu leczniczego Curidol. W razie potrzeby można przyjąć dodatkowe dawki, nie podając dawek większych niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstępy pomiędzy przyjmowaniem kolejnych dawek powinny wynosić co najmniej sześć godzin.

Produktu leczniczego Curidol nie należy pod żadnym warunkiem stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość choroby, niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Curidol, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu weryfikacji konieczności dalszego leczenia.

### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Curidol u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej populacji.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być wydłużona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

### *Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani*

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

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4). Ze względu na obecność paracetamolu nie należy stosować produktu leczniczego Curidol u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

## Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połknąć w całości popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy rozkruszać ani żuć.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi,
- produktu leczniczego Curidol nie należy podawać pacjentom, którzy przyjmują inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu dwóch tygodni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5),
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- padaczka nie poddająca się leczeniu w wystarczającym stopniu (patrz punkt 4.4).

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

### *Ostrzeżenia:*

- Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:  
Nie należy podawać więcej niż maksymalnie 8 tabletek produktu leczniczego Curidol na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy ostrzec pacjentów, aby nie podawali dawki większej niż zalecana i nie stosowali innych produktów leczniczych zawierających paracetamol (w tym produktów leczniczych sprzedawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodorku bez zaleceń lekarza.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Curidol u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Curidol (patrz punkt 4.3).  
Niebezpieczeństwo przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy uważnie rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.

- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Curidol w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo, że tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie usuwa on objawów odstawienia morfiny.
- Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem podatnych na wystąpienie drgawek lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, ośrodkowo działające leki przeciwbólowe lub miejscowe leki znieczulające. Pacjenci z padaczką poddawani leczeniu lub pacjenci podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem leczniczym Curidol wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększać, gdy dawki tramadolu są większe niż zalecana górna granica dawki.
- Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).
- *Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pochodne:*

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Curidol i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pochodne, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z tego względu jednoczesne przepisywanie takich leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Curidol jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

- *Metabolizm z udziałem CYP2D6*

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem. Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

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

- *Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci*

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

– *Dzieci z zaburzeniami oddychania*

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

*Środki ostrożności dotyczące stosowania*

Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Należy regularnie kontrolować kliniczną potrzebę stosowania leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów oraz u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło uzależnienie lekowe lub którzy nadużywali leków, leczenie należy stosować tylko przez krótki okres czasu i pod nadzorem lekarza.

Produkt leczniczy Curidol należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów po urazach czaszkowych,
- u pacjentów podatnych na zaburzenia drgawkowe,
- z zaburzeniami dróg żółciowych,
- we wstrząsie,
- z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii,
- u pacjentów z zaburzeniami dotyczącymi ośrodka oddechowego lub zaburzeniami oddychania,
- lub u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby.

Mogą wystąpić objawy z odstawienia podobne do objawów obserwowanych podczas odstawienia opiatów, nawet po zastosowaniu dawek terapeutycznych w leczeniu krótkotrwałym (patrz punkt 4.8). Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych, szczególnie po długotrwałym okresie leczenia. Zgłaszano rzadko przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu opisano, że tramadol stosowany podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasilił wybudzenia podczas operacji. Do czasu uzyskania dalszych informacji należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

*Substancja pomocnicza*

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

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

***Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane z:***

*Nieselektywnymi inhibitorami MAO*

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, który może się pogorszyć nawet do śpiączki.

*Selektywnymi inhibitorami MAO-A*

Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, który może się pogorszyć nawet do śpiączki.

*Selektywnymi inhibitorami MAO-B*

Ośrodkowe objawy pobudzenia przypominające zespół serotoninowy: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, który może się pogorszyć nawet do śpiączki.

W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO należy zachować dwutygodniowy odstęp przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

***Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane z:***

*Alkoholem*

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.

Wpływ na czujność może powodować, że niebezpieczne jest prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

*Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów*

Zgłaszano występowanie ryzyka osłabienia skuteczności i zmniejszenia czasu działania tramadolu spowodowane zmniejszeniem jego stężenia w osoczu.

*Opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)*

Istnieje możliwość osłabienia działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego.

***Jednoczesne stosowanie, które wymaga rozważenia:***

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny (SNRI), trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpyschotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mitrazapina, tetrahydrokanabinol).

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

- spontaniczny klonus,
- indukowany lub oczny klonus, z pobudzeniem lub obfitym poceniem się,
- drżenie i wzmożenie odruchów,
- wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała  $>38^{\circ}\text{C}$  oraz indukowany lub oczny klonus.

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

*Inne pochodne opioidów* (w tym przeciwkaszlowe produkty lecznicze i produkty stosowane w leczeniu uzależnienia), benzodiazepiny i barbiturany.

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

*Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy*, takie jak inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny i ich pochodne, inne leki przeciwłękowe, nasenne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki obniżające ciśnienie tętnicze, talidomid i baklofen.

Te produkty lecznicze zwiększają ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy wpływ depresyjny na OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Wpływ na czujność może powodować, że niebezpieczne jest prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

W uzasadnionych przypadkach w czasie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Curidol z lekami z grupy warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o zwiększeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

W ograniczonej liczbie badań, dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> – *ondansetronu*, wykazano zwiększenie zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Ponieważ produkt leczniczy Curidol jest lekiem złożonym zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

##### *Dane dotyczące paracetamolu*

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

##### *Dane dotyczące tramadolu*

Nie należy stosować tramadolu w okresie ciąży, ponieważ brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania u kobiet ciężarnych. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśni macicy. Może natomiast spowodować zmiany częstości oddechów u noworodka, zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe leczenie w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów z odstawienia u noworodka po urodzeniu, w wyniku habituacji.

##### Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Curidol jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany 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 produkty lecznicze jednoskładnikowe zawierające tylko paracetamol.

##### *Dane dotyczące tramadolu*

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

##### Płodność

Doświadczenie po wprowadzeniu tramadolu do obrotu nie wskazuje na jego wpływ na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały działania tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność połączenia tramadolu z paracetamolem.

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

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą się nasilać po spożyciu alkoholu lub stosowaniu innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy. W przypadku wystąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez ponad 10% pacjentów podczas badań klinicznych z zastosowaniem skojarzenia tramadolu chlorowodoru i paracetamolu były: nudności, zawroty głowy i senność.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często	( $\geq 1/10$ )
Często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Niezbyt często	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Rzadko	( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Bardzo rzadko	( $< 1/10000$ )
Nieznana	(nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane są przedstawione według malejącego nasilenia.

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: hipoglikemia

### Zaburzenia psychiczne

Często: splątanie, zmienność nastroju, lęk, nerwowość, euforia, zaburzenia snu  
Niezbętnie często: depresja, omamy, koszmary senne  
Rzadko: delirium, uzależnienie od leku

Dane z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Bardzo rzadko: nadużywanie leku

### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, senność  
Często: ból głowy, drżenie  
Niezbętnie często: mimowolne skurcze mięśni, parestezje, amnezja  
Rzadko: ataksja, drgawki, omdlenia, szumy uszne

### Zaburzenia oka

Rzadko: nieostre widzenie, zwężenie źrenicy, rozszerzenie źrenicy

### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne

### Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca

### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności  
Często: wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia  
Niezbętnie często: zaburzenia przełykania, smoliste stolce

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierna potliwość, świąd  
Niezbętnie często: reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

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

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

Niezbyt często: dreszcze, bóle w klatce piersiowej.

### **Badania diagnostyczne**

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

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

#### Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Badanie tramadolu po wprowadzeniu do obrotu wykazało rzadko przypadki zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko występowały przypadki ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ): reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko występowały przypadki ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ): zmiany łaknienia, osłabienie narządu ruchu i zahamowanie oddychania.
- Po zastosowaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne różniące się międzyosobniczo w odniesieniu do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Zalicza się do nich zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów (np. zaburzenia w podejmowaniu decyzji i postrzeganiu).
- Zgłaszano nasilenie objawów astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Objawy zespołu z odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opioidów: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenie i objawy ze strony układu pokarmowego. Inne objawy bardzo rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu chlorowodoru tramadolu to: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szum uszny i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

#### Paracetamol

- Działania niepożądane związane z paracetamolem występują rzadko, jednak może wystąpić nadwrażliwość, w tym wysypka skórna.
- Istnieją doniesienia o zaburzeniach składu krwi, w tym trombocytopenii i agranulocytozy, które niekoniecznie jednak były przyczynowo związane ze stosowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania ze związkami z grupy pochodnych warfaryny. W innych badaniach czas protrombinowy nie uległ zmianie.
- Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**



Produkt leczniczy Curidol jest lekiem złożonym. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolem lub paracetamolem lub dotyczące obu tych substancji czynnych.

#### *Objawy przedawkowania tramadolu*

W zasadzie, w przypadku zatrucia tramadolem, należy się spodziewać objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych ośrodkowo działających środków przeciwbólowych (opiodów). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, utrata świadomości prowadząca nawet do śpiączki, drgawki i zahamowanie oddychania, mogące 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 ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Może rozwinąć się ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka kanalików nerkowych, nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano występowanie zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Istnieje możliwość uszkodzenia wątroby u osób dorosłych, które przyjęły 7,5 - 10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle odpowiednio wiążanego przez glutation po przyjęciu zwykłych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkanką wątrobową.

#### Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać krew możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu, w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania prób wątrobowych.
- W przypadku przedawkowania należy wykonać próby wątrobowe najszybciej jak to możliwe i powtarzać je 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) przez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy wprowadzić działania podtrzymujące, takie jak zachowanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; w celu zniesienia depresji ośrodku oddechowego należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepamu.
- Tramadol jest eliminowany z surowicy w minimalnym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też leczenie ostrego przedawkowania produktu leczniczego Curidol za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest celowe.

Natychmiastowe leczenie ma istotne znaczenie w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. Pomimo braku znaczących wczesnych objawów, pacjentów należy natychmiast kierować do szpitala, w celu podjęcia natychmiastowego leczenia. U osób dorosłych lub młodzieży, które przyjęły około 7,5 g lub więcej paracetamolu w ciągu minionych 4 godzin lub u dziecka w dowolnym wieku, które przyjęło  $\geq 150$  mg/kg m.c. paracetamolu w ciągu minionych 4 godzin, należy wykonać płukanie żołądka. Stężenie paracetamolu we krwi należy zmierzyć po ponad 4 godzinach od przedawkowania w celu określenia ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny (NAC), która może mieć korzystne działanie do co najmniej 48 godzin po przedawkowaniu. Podanie dożylnie NAC jest najbardziej skuteczne w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu. Niemniej jednak, NAC należy podać również, jeśli czas do zgłoszenia po przedawkowaniu jest dłuższy niż osiem godzin i kontynuować w całym cyklu leczenia. Leczenie NAC

należy rozpocząć natychmiast, jeśli podejrzewa się ciężkie zatrucie. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

Bez względu na ilość przyjętego paracetamolu, odtrutkę w postaci NAC należy podać doustnie lub dożylnie, możliwie jak najszybciej, w ciągu 8 godzin od zatrucia, jeśli to możliwe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy w preparatach złożonych i nieopiodowe leki przeciwbólowe, tramadol i paracetamol; kod ATC: N02AJ13

#### Leki przeciwbólowe

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, który działa na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$ , i  $\kappa$  z większym 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 nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Na podstawie wyników badań przyjmuje się, że siła działania tramadolu równa jest 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 Curidol należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie stosowany przez lekarzy.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest podawany w postaci racemicznej. Postacie [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane we krwi. Mimo, że tramadol wchłaniany jest szybko po podaniu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym, doustnym podaniu jednej tabletki powlekanej zawierającej tramadol i paracetamol (37,5 mg i 325 mg), maksymalne stężenia w osoczu krwi wynoszą 64,3 i 55,5 ng/ml [(+)-tramadol i (-)-tramadol] i 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) i są osiągnięte odpowiednio po 1,8 h [(+)-tramadol i (-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynoszą 5,1 i 4,7 h [(+)-tramadol i (-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, po pojedynczym i wielokrotnym podaniu doustnym tabletki zawierającej tramadol i paracetamol (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 czynnych osobno.

#### Wchłanianie

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

Po podaniu doustnym tabletki zawierającej tramadol i paracetamol (37,5 mg i 325 mg), paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny i nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne stosowanie tabletki zawierającej tramadol i paracetamol (37,5 mg i 325 mg) z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w osoczu lub stopień wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu, dlatego też produkt leczniczy Curidol może być przyjmowany 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 wydaje się ulegać szerokiej dystrybucji do większości tkanek ustrojowych poza tkanką tłuszczową. Względna objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 0,9 l/kg. Względnie mała część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

#### Metabolizm

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

Tramadol jest metabolizowany w wyniku O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i N-demetylacji (katalizowanej przez CYP3A) do metabolitu M2. Następnie metabolit M1 ulega dalszemu metabolizmowi poprzez N-demetylację i sprzężenie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu M1 w osoczu wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólowe i silniejsze działanie niż związek macierzysty. Stężenia M1 w osoczu są kilkakrotnie mniejsze niż tramadolu i istnieje małe prawdopodobieństwo, aby wpływ na działanie kliniczne zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch głównych szlakach metabolicznych: sprzężenie z kwasem glukuronowym i siarkowym. Drugi z wymienionych szlaków 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-beznochinoimina), który, w przypadku normalnego stosowania, jest szybko sprzężany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną i kwasem merkaptomocznym. Jednak w przypadku ciężkiego przedawkowania ilość tego metabolitu jest zwiększona.

Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie tramadolu.

#### Eliminacja

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dla produktu złożonego (zawierającego tramadol i paracetamol) w celu określenia jego działania rakotwórczego lub mutagennego czy wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów, którym podano doustne skojarzenie tramadolu i paracetamolu, nie obserwowano powiązanego z zastosowanym leczeniem działania teratogennego.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód skojarzenia tramadolu i paracetamolu u szczurów, którym podano dawki działające toksycznie u ciężarnych samic (50 i 434 mg/kg tramadolu i paracetamolu), to jest 8,3 razy większe niż maksymalna dawka lecznicza stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i

uszkadzające płód produktu objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby nadliczbowych żeber. Dawki mniejsze, powodujące mniej nasilone działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie wpływały szkodliwie na zarodek ani płód.

Standardowe badania mutagenności nie wykazały potencjalnego ryzyka działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.

W badaniach rakotwórczości nie wykazano potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały, że tramadol podawany w bardzo dużych dawkach miał wpływ na rozwój narządów, proces kostnienia i śmiertelność nowonarodzonego potomstwa, spowodowane działaniem toksycznym u samic. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Tramadol nie wpływa na płodność samców i samic.

Szeroko zakrojone badania nie wykazały istotnego ryzyka działania genotoksycznego paracetamolu podawanego w dawkach leczniczych (tj. nietoksycznych).

Konwencjonalne badania z paracetamolem zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne. Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach, którym podawano paracetamol w dawkach nietoksycznych dla wątroby nie wykazały znaczącego działania rakotwórczego paracetamolu.

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie w stosowaniu u ludzi nie wykazały dotychczas toksycznego wpływu na układ rozrodczy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Opadry light yellow YS-1-6382G, która zawiera:  
Hypromelozę  
Polisorbat 80  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

30 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PE/PVDC/Aluminium pakowanych w tekturowe pudełko.

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**

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
05-825 Grodzisk Mazowiecki

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

20396

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

2012-07-20/2017-09-13

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

2020-03-09