

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol + Paracetamol Amneal, 37,5 mg + 325 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*) i 325 mg paracetamolu (*Paracetamololum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Jasnożółte, powlekane tabletki w kształcie kapsułek, o wymiarach około 15,98 x 7,14 mm, z wytłoczonym napisem „AN506” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek Tramadol + Paracetamol Amneal jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Stosowanie produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal należy ograniczyć do pacjentów z bólem o umiarkowanym i dużym nasileniu, u których wymagane jest zastosowanie tramadolu w połączeniu z paracetamolem (patrz również punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dawkowanie*

Stosowanie produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal należy ograniczyć do pacjentów z bólem o umiarkowanym i dużym nasileniu, u których wymagane jest zastosowanie tramadolu w połączeniu z paracetamolem.

Dawkę należy ustalić w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Należy zastosować najniższą skuteczną dawkę przeciwbólową. Nie należy przekraczać całkowitej dawki 8 tabletek na dobę (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu). Odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być krótszy niż sześć godzin.

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

Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal. W razie potrzeby można przyjąć kolejne dawki, nie przekraczając dawki dobowej 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu).

Odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być krótszy niż sześć godzin.

Produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal w żadnym przypadku nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz również punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Jeśli ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia wymagane jest powtarzane lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (jeśli to możliwe stosować przerwy w leczeniu) w celu weryfikacji konieczności dalszego stosowania.

### Dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w wieku poniżej 75 lat bez wyraźnych objawów klinicznych niewydolności wątroby lub nerek dostosowanie dawkowania nie jest zwykle konieczne. U pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 75 lat eliminacja leku z ustroju może być wydłużona, dlatego, jeśli to konieczne, odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami należy wydłużyć w zależności od potrzeb pacjenta.

### Niewydolność nerek/dializy

U pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami należy dokładnie rozważyć w zależności od potrzeb pacjenta.

### Niewydolność wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami należy dokładnie rozważyć w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość paracetamolu produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

## ***Sposób podawania***

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Nie należy tabletek łamać ani rozgryzać.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (lista substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1) produktu leczniczego.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi działającymi ośrodkowo, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal nie wolno stosować u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu dwóch tygodni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka niepoddająca się leczeniu (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia).

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

##### *Ostrzeżenia:*

- Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 8 tabletek produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania należy poinformować pacjenta, aby nie przekraczał zalecanej dawki oraz bez zgody lekarza nie stosował jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol (w tym leków dostępnych bez recepty) lub zawierających tramadolu chlorowodorek.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- Nie należy stosować produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy szczególnie rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.
- Stosowania produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal nie zaleca się w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu zastępczym u pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo że tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi on objawów odstawiennych.
- U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek lub przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, ośrodkowo i miejscowo działające leki przeciwbólowe, opisywano występowanie drgawek. Pacjenci z wyrównaną padaczką oraz pacjenci podatni na występowanie drgawek mogą być leczeni produktem leczniczym Tramadol + Paracetamol Amneal wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Drgawki występowały u pacjentów otrzymujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększyć w przypadku przyjmowania dawek tramadolu większych niż zalecane.
- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

##### Środki ostrożności dotyczące stosowania

Nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych u pacjenta może rozwinąć się tolerancja i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Należy regularnie weryfikować potrzebę klinicznego leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów oraz pacjentów w przeszłości nadużywających lub uzależnionych od leków leczenie powinno trwać przez krótki okres i pod nadzorem lekarza. Produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów po urazach głowy, u pacjentów ze skłonnością do występowania stanów drgawkowych, z zaburzeniami w obrębie dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, z zaburzeniami mającymi wpływ na ośrodek oddechowy lub czynność oddechową lub ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może powodować toksyczne działanie na wątrobę.

Możliwe jest wystąpienie objawów reakcji odstawienia, podobnych do objawów obserwowanych po odstawieniu opioidów, nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych i krótkotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.8). Wystąpieniu objawów odstawiennych można zapobiec stopniowo zmniejszając dawkę podczas odstawiania leku, zwłaszcza po długim okresie leczenia. Zanotowano rzadkie przypadki uzależnienia lub nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu opisano, że zastosowanie tramadolu podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasiliło wspomnienia śródoperacyjne. Do czasu wyjaśnienia powyższego działania należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

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

##### Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie z:

- Nieselektywne inhibitory MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory A-MAO

Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory B-MAO

Ośrodkowe objawy pobudzenia przypominające zespół serotoninowy: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, stan splątania, a nawet śpiączka.

W przypadku przyjmowania inhibitorów MAO w ostatnim czasie zaleca się zachowanie dwutygodniowego odstępu przed włączeniem leczenia tramadolem.

##### Nie zaleca się do jednoczesnego stosowania:

- Alkohol

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych analgetyków.

Z powodu wpływu produktu leczniczego na koncentrację prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn może być niebezpieczne.

Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepina i inne induktory enzymów

Ryzyko zmniejszonej skuteczności i krótszego czasu działania z powodu zmniejszenia stężenia tramadolu w osoczu.

- Opioidy o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Oslabienie działania przeciwbólowego na drodze kompetycyjnego blokowania receptorów z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia.

### Wymagane zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z::

- Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać potencjalną możliwość wystąpienia drgawek przez selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).
- Jednoczesne stosowanie tramadolu i leków o działaniu serotoninergicznym, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3.), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina może powodować zatrucie serotoniną. Zespół serotoninowy można podejrzewać przy wystąpieniu jednego z poniższych 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.

Przerwanie stosowania leków o działaniu serotoninergicznym zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

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

Zwiększone ryzyko depresji oddechowej, która w przypadkach przedawkowania może prowadzić do zgonu.

- Inne środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu substytucyjnym), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwłękowe, nasenne, leki przeciwdepresyjne wykazujące działanie sedatywne, leki antyhistaminowe wykazujące działanie sedatywne, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, talidomid i baklofen. Leki te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Z powodu wpływu produktu leczniczego na czujność prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn może być niebezpieczne.
- Medycznie wskazane jest okresowe wykonywanie oznaczenia czasu protrombinowego przy jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal i produktów podobnych do warfaryny ze względu na doniesienia o zwiększeniu wskaźnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany, ang. International Normalized Ratio).
- W ograniczonej liczbie badań obserwowano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których w okresie przed- i okołopooperacyjnym stosowano przeciwwymiotnie antagonistę receptorów 5-HT<sub>3</sub> ondansetron.

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

#### Ciąża

Ze względu na to, że produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal stanowi stałe połączenie dwóch substancji czynnych, w tym tramadolu chlorowodoru, nie należy go stosować w okresie ciąży.

- Dane dotyczące paracetamolu:

Badania epidemiologiczne dotyczące kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania paracetamolu przyjmowanego w zalecanych dawkach.

- Dane dotyczące tramadolu:

Tramadolu nie należy stosować w okresie ciąży ze względu na brak wystarczających dowodów umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży. Tramadol podawany przed porodem lub w jego trakcie nie wpływa na kurczliwość mięśnia macicy. U noworodków może indukować zmiany częstości oddechów, które na ogół nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może prowadzić po porodzie do objawów odstawiennych u noworodka w następstwie przyzwyczajenia.

#### Karmienie piersią:

Ze względu na to, że produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal stanowi stałe połączenie dwóch substancji czynnych, w tym tramadolu chlorowodoru, nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

- Dane dotyczące paracetamolu:  
Paracetamol przenika do mleka kobiet karmiących piersią, ale nie w ilościach znaczących klinicznie. Dostępne opublikowane dane nie wskazują na przeciwwskazania do karmienia piersią przez kobiety przyjmujące jednoskładnikowe produkty lecznicze zawierające tylko paracetamol.
- Dane dotyczące tramadolu:  
Do mleka kobiecego przenika około 0,1% przyjętej przez matkę dawki tramadolu. W przypadku przyjmowania przez matkę doustnie bezpośrednio po porodzie dawki wynoszącej maksymalnie 400 mg na dobę, odpowiada to średniej ilości tramadolu spożytej przez karmioną piersią niemowlę wynoszącej 3% skorygowanej do wagi dawki u matki. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią lub należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. Na ogół nie jest konieczne przerwanie karmienia piersią po podaniu pojedynczej dawki tramadolu.

#### Płodność

Dane z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu nie sugerują wpływu tramadolu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały jakiegokolwiek wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono żadnego badania oceniającego wpływ połączenia tramadolu i paracetamolu na płodność.

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

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą nasilać się po spożyciu alkoholu lub innych środków wpływających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. W takiej sytuacji pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi u > 10% pacjentów podczas badań klinicznych oceniających połączenie paracetamolu i tramadolu były nudności, zawroty głowy i senność.

Częstość występowania określono w następujący sposób:

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:  $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

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

#### *Zaburzenia serca:*

- Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia, arytmia

#### *Zaburzenia oka:*

- Rzadko: nieostre widzenie, zwężenie źrenic, rozszerzenie źrenic

#### *Zaburzenia ucha i błędnika:*

- Niezbyt często: szумы uszne

#### *Zaburzenia żołądka i jelit:*

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

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

- Niezbyt często: dreszcze, ból w klatce piersiowej

#### *Badania diagnostyczne:*

- Niezbyt często: wzrost aktywności transaminaz

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

- Częstość nieznana: hipoglikemia

#### *Zaburzenia układu nerwowego:*

- Bardzo często: zawroty głowy, senność
- Często: ból głowy, drżenie
- Niezbyt często: mimowolne skurcze mięśni, parestezje, amnezja
- Rzadko: ataksja, drgawki, omdlenia, zaburzenia mowy

#### *Zaburzenia psychiczne:*

- Często: stan splątania, zmieniony nastrój (lęk, nerwowość, nastrój euforyczny), zaburzenia snu
- Niezbyt często: depresja, omamy, koszmary senne
- Rzadko: delirium, uzależnienie od leku

### *Badania po wprowadzeniu leku do sprzedaży*

- Bardzo rzadko: nadużywanie leku

### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

- Niezbyt często: albuminuria, zaburzenia mikcji (zaburzenia w oddawaniu moczu i zatrzymanie moczu)

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

- Niezbyt często: duszność

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

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

### *Zaburzenia naczyniowe:*

- Niezbyt często: nadciśnienie, uderzenia gorąca

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

### **Tramadolu chlorowodorek**

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol).
- Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisuje rzadkie przypadki zmian działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ): reakcje nadwrażliwości ze strony układu oddechowego (na przykład duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja
- Rzadko ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ): zmiany apetytu, osłabienie narządu ruchu oraz zahamowanie oddychania.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne różniące się międzyosobniczo co do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia). Mogą to być zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności do percepcji poznawczej i zmysłowej (np. zachowania decyzyjne, zaburzenia postrzegania).
- Zgłaszano przypadki nasilenia astmy, jednak nie ustalono związku przyczynowego.
- Mogą wystąpić objawy zespołu z odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opiatów, jak pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenie i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Inne objawy rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru to: napady lęku, silny niepokój, omamy, parestezje, szum uszny i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

### **Paracetamol**



- Działania niepożądane występują rzadko, ale mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka skórna. Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń morfologii krwi, w tym trombocytopenii i agranulocytozy, które niekoniecznie mogły mieć związek ze stosowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy warfaryny. W innych badaniach nie wykazano zmian czasu protrombinowego.
- W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano poważne reakcje skórne.

#### 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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: <mailto:ndl@urpl.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal stanowi stałe połączenie czynnych składników.

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności tramadolu, paracetamolu lub obu składników jednocześnie.

##### *Objawy podmiotowe przedawkowania tramadolu:*

Zasadniczo przy przedawkowaniu tramadolu należy oczekiwać występowania objawów podobnych do objawów innych działających ośrodkowo analgetyków (opiodów). Należą do nich w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki i zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, mogące prowadzić do zatrzymania oddechu.

##### *Objawy podmiotowe przedawkowania paracetamolu:*

Przedawkowanie jest szczególnie niebezpieczne u małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu w pierwszej dobie obejmują błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu leku. Mogą wystąpić nieprawidłowości metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkim zatruciu niewydolność wątroby może postępować do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Może wystąpić ostra niewydolność nerek z martwicą kanalików nerkowych, nawet przy braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Donoszono o zaburzeniach rytmu serca i zapaleniu trzustki.

Możliwe jest uszkodzenie wątroby u dorosłych, którzy przyjęli co najmniej 7,5–10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zazwyczaj skutecznie wiązane przez glutation przy przyjmowaniu prawidłowych dawek paracetamolu) wiążą się nieodwracalnie z tkanką wątroby.

#### Leczenie w stanie nagłym:

- Należy natychmiast umieścić pacjenta w oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu krążenia i oddechowego.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy możliwie najwcześniej po przedawkowaniu pobrać krew w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania prób wątrobowych.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku (po przedawkowaniu) i powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ASAT, ALAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Należy zastosować opróżnienie żołądka poprzez wywołanie wymiotów (u pacjenta przytomnego) lub płukanie żołądka.
- Należy wdrożyć działania podtrzymujące funkcje życiowe, takie jak utrzymywanie drożności dróg oddechowych i podtrzymywanie funkcji układu sercowo-naczyniowego. W celu odwrócenia zahamowania oddychania należy użyć naloksonu, drgawki można kontrolować przy pomocy diazepamu.
- Tramadol jest w minimalnym stopniu eliminowany z surowicy krwi za pomocą hemodializy lub hemofiltracji. Dlatego leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Tramadol + Paracetamol Amneal tylko hemodializą lub hemofiltracją nie jest właściwe.

Przy przedawkowaniu paracetamolu niezbędne jest natychmiastowe leczenie.

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 i u dzieci, które przyjęły  $\geq 150$  mg/kg paracetamolu, należy rozważyć możliwość wykonania płukania żołądka, jeśli od przyjęcia nie upłynęło więcej niż 4 godziny. Stężenia paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie ponad 4 godzin po przedawkowaniu w celu umożliwienia oceny ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby (za pomocą nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylnie podanie N-acetylocysteiny (NAC), które mogą zadziałać korzystnie do co najmniej 48 godzin po przedawkowaniu leku. Dożylnie podanie NAC jest najkorzystniejsze, jeżeli zostanie włączone w ciągu 8 godzin po przyjęciu nadmiernej ilości leku. Należy jednak podać NAC, nawet jeżeli od przedawkowania upłynęło ponad 8 godzin, i kontynuować podawanie do ukończenia pełnego cyklu leczenia. Leczenie NAC należy rozpocząć natychmiast, gdy podejrzewa się znaczne przedawkowanie. Konieczny jest dostęp do środków intensywnej terapii.

Niezależnie od zgłoszonej ilości przyjętego paracetamolu, odtrutkę na paracetamol, NAC, należy podać doustnie lub dożylnie, możliwie jak najszybciej, w miarę możliwości w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi; tramadolu chlorowoderek i paracetamol.

Kod ATC: N02A J 13

### **LEKI PRZECIWBÓLOWE**

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, niewybiórczo działającym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$ , i  $\kappa$  ze szczególnym powinowactwem do receptorów  $\mu$ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego to hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol działa również przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły morfiny.

Dokładny mechanizm właściwości przeciwbólowych paracetamolu jest nieznan i może obejmować działania ośrodkowe i obwodowe.

Produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal jest umieszczany jako etap II leczenia przeciwbólowego na drabinie analgetycznej WHO i powinien być odpowiednio stosowany przez lekarza.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal w dawkach jednorazowych i wielokrotnych, nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnego ze składników czynnych leku w stosunku do parametrów obserwowanych po podaniu każdego z tych składników osobno.

### Wchłanianie:

Tramadol w postaci racemicznej po podaniu doustnym jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie. Średnia bezwzględna biodostępność jednorazowej dawki 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Po podawaniu wielokrotnym biodostępność zwiększa się i wynosi około 90%.

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Amneal paracetamol wchłaniany jest szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny i czas ten nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Posiłek nie ma znaczącego wpływu na maksymalne stężenie w osoczu ani zakres wchłaniania tramadolu lub paracetamolu, dlatego produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Amneal może być stosowany niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja:

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

Paracetamol wydaje się być szeroko dystrybuowany w większości tkanek organizmu z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Jego objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Stosunkowo niewielka część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm:

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

Tramadol jest metabolizowany przez O-demetylację (katalizowaną przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 oraz przez N-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 ulega dalszemu metabolizowaniu przez N-demetylację i sprzężanie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania M1 w osoczu wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma właściwości przeciwbólowe i jest silniejszy od leku macierzystego. Stężenia M1 w osoczu są kilkakrotnie niższe niż stężenia tramadolu, a wkład w efekt kliniczny nie wydaje się zmieniać po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie na drodze dwóch szlaków metabolicznych: sprzężanie z kwasem glukuronowym bądź siarkowym. Drugi z wymienionych mechanizmów może gwałtownie ulec wysyceniu przy dawkach wyższych od dawek terapeutycznych. Mała część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P450 do aktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoimina), który przy normalnym stosowaniu leku, jest szybko sprzężany ze zredukowanym glutationem i wydalany w moczu po koniugacji z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednak przy znacznym przedawkowaniu ilość tego metabolitu zwiększa się.

### Eliminacja:

Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2-3 godziny u osób dorosłych. U dzieci jest krótszy 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 z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono żadnych przedklinicznych badań dla stałego połączenia tramadolu chlorowodoru i paracetamolu, które mogłyby określić działanie rakotwórcze, mutagenne czy wpływ na płodność.

U potomstwa szczurów, którym podawano doustnie stałe połączenie tramadolu i paracetamolu, nie obserwowano działania teratogenne, które można było przypisać temu lekowi.

Dla tego zestawienia zaobserwowano jednak u szczurów działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód, którym podano dawkę działającą toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg tramadol+paracetamol), czyli 8,3 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u człowieka.

Po zastosowaniu tej dawki nie stwierdzono jednak działania teratogenne. Działanie leku embriotoksyczne i uszkadzające płód objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby nadliczbowych żeber. Dawki mniejsze, powodujące słabsze działanie toksyczne u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol+paracetamol) nie wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

Wyniki standardowych testów mutagenności nie wykazały potencjalnego ryzyka genotoksycznego tramadolu u ludzi.

Wyniki badań działania rakotwórczego nie wykazały potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach oceniające tramadol wykazały, przy bardzo wysokich dawkach, wpływ na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków, związany z toksycznym wpływem na ciężarne samice. Nie obserwowano wpływu na wydajność reprodukcji i rozwój potomstwa. Tramadol przechodzi przez łożysko. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność u samców i samic.

Szeroko zakrojone badania nie wykazały znaczącego ryzyka genotoksyczności paracetamolu w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych).

Długoterminowe badania u szczurów i myszy nie dostarczyły dowodów wskazujących na działanie onkogenne dawek paracetamolu niedziałających toksycznie na wątrobę.

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie w stosowaniu leku u ludzi nie dostarczyły dowodów świadczących o toksycznym wpływie na reprodukcję.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Powidon K30

Krospowidon typ B

Kwas stearynowy typ 50

Krzemionka koloidalna bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa typ A

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Polisorbat 80

Wosk Carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Produkt jest pakowany w blistry jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10x1, 20x1, 30x1, 60x1 i 90x1 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Amneal Pharma Europe Limited  
70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2  
Irlandia

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

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

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

10/2017