

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletka powlekana barwy brzoskwiowej o kształcie kapsułki, z wytłoczeniem „T37.5” po jednej stronie i „A325” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki Padolten są wskazane w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Stosowanie skojarzenia tramadolu/paracetamolu należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Stosowanie produktu Padolten należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem.

Dawkę należy ustalić w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Należy zastosować najniższą skuteczną dawkę przeciwbólową. Dawka dobową nie powinna wynosić więcej niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu). Produkt należy przyjmować nie częściej niż co 6 godzin

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

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu Padolten. W razie potrzeby można przyjąć dodatkowe dawki, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Produkt leczniczy należy przyjmować w odstępach nie krótszych niż sześć godzin.

Produktu leczniczego Padolten 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, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), w celu weryfikacji konieczności dalszego stosowania leku Padolten.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Padolten u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej populacji.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawkowania u osób w wieku poniżej 75 lat bez wyraźnej klinicznie niewydolności wątroby lub nerek, 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.

#### *Zaburzenia czynności nerek/dializy*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzoną czynnością 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 nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połączyć w całości popijając odpowiednią ilością wody. 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.
- Tramadolu/paracetamolu nie należy podawać pacjentom, którzy przyjmują inhibitory monoaminoooksydazy lub są w okresie 14 dni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka nie poddająca się leczeniu (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 przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu Padolten na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, należy ostrzec pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie innych leków zawierających paracetamol (w tym preparatów sprzedawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodorek bez zaleceń lekarza.  
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznica, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

- Nie zaleca się stosowania produktu Padolten u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować produktu Padolten (patrz punkt 4.3). Niebezpieczeństwo przedawkowania paracetamolu jest wyższe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępu między dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu Padolten w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów. Mimo, że jest agonistą receptorów opioidowych, tramadol nie usuwa 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, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwbólowe lub miejscowe leki znieczulające. Pacjenci z padaczką poddawani leczeniu lub pacjenci podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem Padolten wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Drgawki występowały u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększać, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną górną granicę dawki.
- Nie jest zalecane równoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).
- Zaburzenia oddychania w czasie snu: opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.
- Zespół serotoninowy: u pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotonergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego - stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9). Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków o działaniu serotonergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i/lub objawy dotyczące układu pokarmowego. Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Odstawienie leków serotonergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.
- 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:

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

- Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci: W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci po usunięciu migdałków podniebiennych i (lub) migdałka gardłowego 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.

#### Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

#### Środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych takich jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Padolten i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze, może spowodować działanie uspokajające, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na takie zagrożenia jednoczesne przepisywanie takich produktów leczniczych o działaniu uspokajającym powinno być ograniczone do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli lekarz zdecyduje się przepisać pacjentowi produkt Padolten jednocześnie z uspokajającymi produktami leczniczymi, należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę, a czas jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Stan pacjentów należy ściśle monitorować w celu wykrycia wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i działania uspokajającego. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

U pacjenta może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, nawet przy podawaniu dawek terapeutycznych i zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.

Należy regularnie weryfikować potrzeby kliniczne pacjenta podczas 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.

Tramadol/paracetamol należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów po urazach głowy, pacjentów podatnych na zaburzenia drgawkowe, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddechowymi lub ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

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

Objawy reakcji odstawiennych, podobne do objawów po odstawieniu opiatów, mogą pojawić się nawet po stosowaniu dawek leczniczych oraz w razie krótkotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie produktem Padolten, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych, zwłaszcza po stosowaniu leku przez długi czas. Zanotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

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

#### Substancje pomocnicze

##### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy, że lek uznaje się za wolny od sodu.

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

##### Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane z

###### - Nioselektywnymi inhibitorami MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierna potliwość (hyperhidrosis), drżenie, stan splątania, nawet śpiączka.

###### - Selektownymi inhibitorami MAO typu A

Ekstrapolacja z nioselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierna potliwość (hyperhidrosis), drżenie, stan splątania, nawet śpiączka.

###### - Selektownymi inhibitorami MAO typu B

Ośrodkowe objawy pobudzenia przypominające zespół serotoninowy: biegunka, tachykardia, nadmierna potliwość (hyperhidrosis), drżenie, stan splątania, nawet śpiączka.

W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO należy odczekać dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

##### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane z

###### - Alkoholem

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.

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

Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

###### - Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów

Ryzyko osłabienia siły i czasu działania tramadolu spowodowane zmniejszeniem jego stężenia w osoczu.

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

Oslabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko objawów z odstawienia.

##### Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności

- Tramadol może wywoływać napady drgawek i zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami

przeciwpyschotycznych oraz innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (np. bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).

- Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mitrazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

- Inne opioidy (w tym przeciwkaszlowe produkty lecznicze i produkty stosowane w leczeniu uzależnienia):  
Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.

- Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy takie, jak inne opioidy (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), inne leki przeciwłękowe, nasenne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, talidomid i baklofen.  
Te produkty lecznicze mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Osłabienie czujności może powodować, że niebezpieczne jest prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

- Uspokajające produkty lecznicze takie jak benzodiazepiny lub inne pokrewne produkty:  
Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne zwiększa ryzyko działania uspokajanego, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

- Ze względu na opisywane zwiększenie wskaźnika INR podczas jednoczesnego stosowania tramadolu/paracetamolu i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy warfaryn uzasadnione jest okresowe oznaczanie czasu protrombinowego.

- 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.

- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

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

##### Ciąża

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

##### *Dane dotyczące paracetamolu*

Badania na zwierzętach są niewystarczające do stwierdzenia toksycznego wpływu na reprodukcję. Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży nie wykazała wad rozwojowych ani toksycznego działania na płód/novorodka. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

##### *Dane dotyczące tramadolu*

Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet ciężarnych. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśni macicy. Natomiast może spowodować zmiany częstości oddechów u noworodka, zwykle klinicznie

nieistotne. Długotrwałe leczenie w okresie ciąży może spowodować objawy z odstawienia u noworodka po porodzie, w wyniku habituacji.

#### Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Padolten jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, nie powinien być przyjmowany w okresie karmienia piersią lub alternatywnie należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem/paracetamolem. Po podaniu pojedynczej dawki tramadolu/paracetamolu na ogół nie jest konieczne przerwanie karmienia piersią.

#### *Dane dotyczące paracetamolu*

Paracetamol przenika do mleka matki, ale w ilościach nieistotnych klinicznie.

#### *Dane dotyczące tramadolu*

Okolo 0,1% dawki tramadolu przenika do mleka karmiącej matki. W okresie bezpośrednio po porodzie, u kobiet karmiących piersią dla doustnej dawki dobowej wynoszącej do 400 mg średnia ilość tramadolu przyjmowana przez karmione piersią niemowlę odpowiada 3% dawki zależnej do masy ciała kobiety. Z tego powodu tramadol nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią lub należy przerwać karmienie piersią podczas przyjmowania tramadolu. Przerwanie karmienia piersią zwykle nie jest konieczne po podaniu pojedynczej dawki tramadolu

#### Płodność

Wyniki badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują na to, by tramadol wywierał wpływ na płodność.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu 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 się nasilać po spożyciu alkoholu lub stosowaniu innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy. W przypadku wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez ponad 10% pacjentów podczas badań klinicznych dawki złożonej tramadolu i paracetamolu były: nudności, zawroty głowy i senność.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						hipoglikemia

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania, zmienność nastrojów (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu	depresja, omamy, koszmary senne	delirium, uzależnienie od leku		
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	ból głowy, drzenie	mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia czucia, utrata pamięci	ataksja, drgawki, omdlenia, zaburzenia mowy		
Zaburzenia oka				nieostre widzenie, mioza, mydriasis		
Zaburzenia ucha i błędnika			szum uszny			
Zaburzenia serca			kołatanie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudność i	wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia	zaburzenia przełykania, smoliste stolce			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierna potliwość (hyperhidrosis), świąd	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu lub zaleganie moczu)			



Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbym często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			dreszcze, bóle w klatce piersiowej			
Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności aminotransferaz			
Uwarunkowania społeczne					nadużywanie	

### Opis wybranych działań niepożądanych

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 rzadkie zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki (≥1/10000 do <1/1000): reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadkie przypadki (≥1/10000 do <1/1000): zmiany apetytu, osłabienie narządu ruchu i zahamowanie oddychania.
- Różniące się międzyosobniczo, co do nasilenia i rodzaju, zaburzenia psychiczne (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia) takie, jak 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).
- Nasilenie astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- 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 chlorowodoru tramadolu to: napady lęku, silny niepokój, omamy, parestezje, szum uszny i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: częstość nieznana: czkawka.
- Częstość nieznana: zespół serotoninowy

#### Paracetamol

- Działania niepożądane po przyjęciu paracetamolu są rzadkie, jednak mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości takie, jak wysypka skórna. Istnieją doniesienia o powikłaniach hematologicznych takich, jak trombocytopenia i agranulocytoza, które niekoniecznie jednak były przyczynowo związane z przyjmowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z preparatami z grupy 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  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

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

##### Objawy przedawkowania tramadolu

W zasadzie, po przedawkowaniu tramadolu, 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, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki i zahamowanie oddychania, mogące prowadzić do zatrzymania oddechu. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

##### Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie jest szczególnie groźne w przypadku małych dzieci. Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin są: bledność, 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. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka kanalików nerkowych może rozwinąć się, nawet jeśli nie występuje ciężkie uszkodzenie wątroby. Istnieją doniesienia o występowaniu 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 wiązane go przez glutation po spożyciu terapeutycznych 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.
- Próby wątrobowe należy wykonać na początku (przedawkowania) 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) przez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy wprowadzić działania podtrzymujące takie, jak zachowanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; w celu odwrócenia depresji ośrodka oddechowego należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepamu.
- Tramadol jest eliminowany z osocza w minimalnym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Zatem leczenie ostrego przedawkowania produktu Padolten 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 młodych, które przyjęły około 7,5 g lub więcej paracetamolu i u dzieci, które przyjęły 150 mg/kg m.c. paracetamolu, należy rozważyć możliwość wykonania płukania żołądka, jeśli od przyjęcia nie upłynęło więcej niż 4 godziny. 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 N-acetylocysteiny jest najbardziej skuteczne w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu. Niemniej jednak, N-acetylocysteinę należy podać również, jeśli czas do zgłoszenia po przedawkowaniu jest dłuższy niż osiem godzin i kontynuować w całym cyklu leczenia. Leczenie N-acetylocysteiną 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 N-acetylocysteiny 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: Opioidy z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi ATC kod: N02AJ13.

#### 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 obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu 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. Uważa 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 Padolten należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie stosowany przez lekarzy.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki produktu Padolten (37,5 mg tramadolu +325 mg paracetamolu), maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) i są osiągnane 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 Padolten, 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 jednorazowej dawki doustnej 100 mg wynosi około 75%. Podczas podawania wielokrotnej biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%.

Po podaniu doustnym produktu, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny, które nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne stosowanie produktu Padolten z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy czy szybkość wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu, dlatego też produkt 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 poza tkanką tłuszczową. Rzekoma 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 w moczu w postaci niezmienionej, natomiast 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest szeroko 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 dalszemu metabolizmowi poprzez N-demetylację i sprzężenie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólowe i silniejsze działanie niż związek macierzysty. Stężenia M1 w osoczu są kilkakrotnie niższe niż tramadolu i istnieje małe prawdopodobieństwo, aby wpływ na działanie kliniczne zmienił się po wielokrotnym podaniu. 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.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwu 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-beznochinoimina), który w normalnych warunkach jest szybko sprzężany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną i kwasem merkaptomocznym. Jednak w przypadku ostrego przedawkowania ilość tego metabolitu wzrasta.

### Wydalanie

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 glukoronidów 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**

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

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

U szczurów, którym podano skojarzenie tramadolu i paracetamolu, nie obserwowano powiązanego działania teratogennego.

Zaobserwowano jego działanie embriotoksyczne i uszkadzające 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 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 wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

Standardowe badania mutagenności nie wykazały potencjalnego 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 nowo narodzonego potomstwa, spowodowane działaniem toksycznym u samic. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie obserwowano wpływu na płodność mężczyzn i kobiet.

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

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach, którym podawano paracetamol w dawkach nietoksycznych dla wątroby nie wykazały znaczących efektów onkogennych paracetamolu.

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie u ludzi nie wykazały dotychczas niebezpiecznego wpływu na układ rozrodczy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kollicoat IR [Kopolimer szczepiony makrogolu i alkoholu poli(winylowego)]

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Hydroksypropyloceluloza

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Barwnik Opadry II Beige 85F97409:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

Okres ważności dla produktu pakowanego w blistry: 3 lata

Okres ważności dla produktu pakowanego w pojemnik: 2 lata

Pojemnik na tabletki, okres ważności produktu po pierwszym otwarciu: 50 dni.

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

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe z blistrami (PVC/PVDC/Al) po 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 i 120 tabletek.

Pojemnik HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierający 10 tabletek.

Pojemnik HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierający 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

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

17254

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.08.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.05.2015 r.

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

27.07.2022