

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 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 powlekana

Jasnożółte, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 15,5 mm x 6,4 mm, z wytłoczonym napisem „C8” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek Tramadol + Paracetamol Medreg jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego.

Stosowanie produktu Tramadol + Paracetamol Medreg należy ograniczyć do pacjentów, u których uważa się, że ból o nasileniu umiarkowanym do silnego wymaga skojarzenia tramadolu i paracetamolu (patrz także punkt 5.1).

Lek Tramadol + Paracetamol Medreg jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dawkowanie*

Stosowanie produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Medreg należy ograniczyć do pacjentów, u których jako leczenie umiarkowanego do ciężkiego bólu rozważa się równoczesne stosowanie tramadolu i paracetamolu (patrz też punkt 5.1).

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

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

Zalecana dawka początkowa to 2 tabletki produktu Tramadol + Paracetamol Medreg. W razie potrzeby można przyjąć dodatkowe dawki, nie więcej niż 8 tabletek (co odpowiada 300 mg chlorowodorku tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Odstępy między dawkami nie powinny być krótsze niż sześć godzin.

Produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Medreg w żadnych okolicznościach nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także punkt 4.4). Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, niezbędne jest jego wielokrotne lub długotrwałe stosowanie, należy uważnie i

regularnie obserwować pacjenta (również w okresie przerw w stosowaniu, jeżeli jest to możliwe), w celu weryfikacji konieczności dalszego stosowania.

#### Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Tramadol + Paracetamol Medreg u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby. U osób starszych powyżej 75 lat eliminacja może ulec wydłużeniu. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek lub / 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. W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <10 ml / min) nie zaleca się stosowania produktu Tramadol + Paracetamol Medreg (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość paracetamolu, nie należy stosować produktu Tramadol + Paracetamol Medreg u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy dzielić ani rozgryzać.

### **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.
- Leku nie należy podawać pacjentom, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie produktem Tramadol + Paracetamol Medreg zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

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

#### Ostrzeżenia

U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat i starszej nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu Tramadol + Paracetamol Medreg na dobę. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania należy poinstruować pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie przyjmowali jednocześnie innych leków (w tym wydawanych bez recepty) zawierających paracetamol lub tramadolu chlorowodorek bez konsultacji z lekarzem.

Nie zaleca się stosowania produktu Tramadol + Paracetamol Medreg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować produktu Tramadol + Paracetamol Medreg (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. W umiarkowanych przypadkach należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami.

Nie zaleca się stosowania produktu Tramadol + Paracetamol Medreg u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.

Tramadol nie jest odpowiedni do leczenia zastępczego pacjentów uzależnionych od opioidów. Chociaż tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie może zmniejszać objawów odstawienia morfiny.

U pacjentów leczonych tramadolem, podatnych na drgawki lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, zwłaszcza selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, działające ośrodkowo lub znieczulenie miejscowe, opisywano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką w wywiadzie lub pacjenci podatni na napady drgawek, powinni być leczeni tym lekiem tylko wtedy, gdy istnieją istotne okoliczności. U pacjentów otrzymujących tramadol w zalecanych dawkach zgłaszano drgawki. Ryzyko może wzrosnąć, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną górną granicę dawki.

Nie zaleca się stosowania łącznie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno - antagonistycznym, np. nalbufiną, buprenorfiną, pentazocyną (patrz punkt 4.5).

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, posocznicą, 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.

#### Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym 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 serotoninergicznym 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 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 serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

#### 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.

#### 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 silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

#### Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Jednoczesne stosowanie leku Tramadol + Paracetamol Medreg i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z uwagi na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których nie są możliwe alternatywne opcje leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o jednoczesnym przepisaniu leku Tramadol + Paracetamol Medreg z lekami uspokajającymi należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia skojarzonego powinien być możliwie najkrótszy.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów, aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

Tolerancja oraz zależność fizyczna i (lub) psychiczna od leku może pojawić się nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Należy regularnie monitorować kliniczną konieczność stosowania leczenia przeciwbólowego (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów i u pacjentów nadużywających leki lub uzależnionych od nich w wywiadzie, leczenie powinno być krótkotrwałe i pod kontrolą lekarza.

Lek Tramadol + Paracetamol Medreg należy stosować ostrożnie u pacjentów z urazami czaszki, u pacjentów ze skłonnością do drgawek, zaburzeń dróg żółciowych, w stanie wstrząsu, w zmienionym stanie świadomości z nieznanymi przyczynami, z problemami w ośrodku oddechowym lub czynności oddechowej lub ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może powodować toksyczne uszkodzenie wątroby.

Objawy reakcji odstawiennych, podobne do objawów po odstawieniu opiatów, mogą pojawić się nawet po stosowaniu dawek leczniczych oraz w razie leczenia krótkotrwałego (patrz punkt 4.8). Reakcji odstawiennych można uniknąć poprzez stosowanie mniejszych dawek podczas kończenia terapii, zwłaszcza po stosowaniu leku przez długi czas. Rzadko opisywano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W pojedynczym 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.

#### *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.

Nie należy nagle przerywać stosowania tego leku bez zalecenia lekarza. Jeżeli pacjent chce przerwać stosowanie leku, należy to omówić z lekarzem, zwłaszcza jeśli lek ten był przyjmowany długotrwale. Lekarz doradzi, kiedy i jak przerwać stosowanie leku; może to być stopniowe zmniejszanie dawki w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia objawów niepożądanych (objawów odstawiennych).

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 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 usmierzania 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.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie z:

##### **Nieselektywnymi inhibitorami MAO**

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, tachykardii, nadmiernego pocenia się, drżeń, stanów splątania, nawet śpiączki.

##### **Selektywnymi inhibitorami MAO typu A**

Podobnie jak wyżej, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, tachykardii, nadmiernego pocenia się, drżeń, stanów splątania, nawet śpiączki.

##### **Selektywnymi Inhibitorami MAO typu B**

Ze względu na ryzyko wystąpienia pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego będącego objawem zespołu serotoninowego: biegunki, tachykardii, nadmiernego pocenia się, drżeń, stanów splątania, nawet śpiączki.

Należy zachować odstęp 2 tygodni po zastosowaniu inhibitorów MAO, a przed rozpoczęciem podawania tramadolu.

#### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:

##### **Alkoholem**

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych analgetyków.

Wpływ alkoholu na zdolność koncentracji może być niebezpieczny w przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy unikać napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

### **Karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi**

Ryzyko zmniejszenia skuteczności i skrócenia czasu działania przeciwbólowego tramadolu, spowodowane zmniejszeniem jego stężenia w surowicy krwi.

### **Opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno – antagonistycznym (buprenorfiną, nalbufiną, pentazocyną)**

Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia.

### Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek podczas stosowania z **selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRIs), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi i innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy** (takimi jak bupropion, mirtazapina, terta hydrokannabinol).

Jednoczesne stosowanie w celach terapeutycznych tramadolu i leków serotonergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### **Inne pochodne opioidów** (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne).

Zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, zagrażającej życiu w przypadku przedawkowania.

**Inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy**, takie jak inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki o działaniu przeciwlękowym, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.

Wymienione leki mogą powodować nasilenie depresji ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na zdolność koncentracji może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych mogą być niebezpieczne.

### **Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub podobne substancje**

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami podobnymi zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy efekt depresyjny OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

### **Związki podobne do warfaryny**

Ze względów medycznych, podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Medreg z lekami z grupy warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o wydłużeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tramadol + Paracetamol Medreg oraz *pochodnych kumaryny* (np. warfaryna) ze względu na przypadki zwiększenia u niektórych pacjentów INR z poważnym krwawieniem i wybroczynami.

### **Ondansetron**

W ograniczonej liczbie badań opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których przed lub po zabiegu operacyjnym zastosowano, jako lek przeciwwymiotny, antagonistę receptorów serotoninowych 5-HT<sub>3</sub> - ondansetron.

#### **Metoklopramid, domperidon i cholestyramina**

Szybkość wchłaniania paracetamolu może być zwiększona przez metoklopramid lub domperidon, a zmniejszona przez cholestyraminę.

#### **Flukloksacylina**

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 ten produkt jest produktem złożonym, zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

#### *Dane dotyczące paracetamolu*

W badaniach epidemiologicznych dotyczących stosowania paracetamolu u kobiet w ciąży nie wykazano szkodliwego wpływu paracetamolu stosowanego w dawkach terapeutycznych.

#### *Dane dotyczące tramadolu*

Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, tramadolu nie należy stosować w czasie ciąży. Podawanie tramadolu przed lub podczas porodu nie ma wpływu na kurczliwość macicy. U noworodków może powodować zmiany częstości oddechu, które zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w okresie ciąży może prowadzić do objawów z odstawienia u noworodka po urodzeniu jako wyraz uzależnienia.

#### Karmienie piersią

Ponieważ Tramadol + Paracetamol Medreg jest produktem złożonym zawierającym 2 substancje czynne, w tym tramadol, jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

#### *Dane dotyczące paracetamolu*

Paracetamol przenika do mleka kobiecego w ilościach nieistotnych klinicznie.

W dostępnych dotąd publikacjach nie stwierdza się przeciwwskazań do karmienia piersią w czasie stosowania przez kobiety karmiące produktów zawierających wyłącznie 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

Dane po wprowadzeniu leku do obrotu nie wskazują na wpływ tramadolu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność skojarzenia tramadolu i paracetamolu

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

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych inhibitorów OUN (ośrodkowego układu nerwowego). W takim przypadku pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej podczas badań klinicznych nad skojarzeniem paracetamolu i tramadolu były: nudności, zawroty głowy oraz senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1 / 10$ ), często ( $\geq 1 / 100$  do  $< 1 / 10$ ), niezbyt często ( $\geq 1 / 1\ 000$  do  $< 1 / 100$ ), rzadko ( $\geq 1 / 10\ 000$  do  $< 1 / 1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1 / 10\ 000$ ), 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 metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana      hipoglikemia

##### Zaburzenia psychiczne:

Często:                      stan splątania, zmienność nastroju, niepokój, nerwowość, euforia, zaburzenia snu

Niezbyt często:          depresja, omamy, koszmary senne

Rzadko:                     majaczenie, uzależnienie od leku

##### Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często:          zawroty głowy, senność

Często:                     bóle głowy, drżenie

Niezbyt często:          mimowolne kurcze mięśni, parestezje, niepamięć

Rzadko:                    ataksja, drgawki, omdlenia, zaburzenia mowy

Częstość nieznana:      zespół serotoninowy

##### Zaburzenia oka:

Rzadko:                    nieostre widzenie, mioza (zwiężenie źrenic), rozszerzenie źrenic (mydriasis)

##### Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często:          szумы uszne

##### Zaburzenia serca:

Niezbyt często:          kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca

##### Zaburzenia naczyńiowe:

Niezbyt często:          nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca

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

Niezbyt często:          duszność

Częstość nieznana:      czkawka

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często:          nudności

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

Niezbyt często:          zaburzenia połykania, smoliste stolce



#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	nadmierne pocenie, świąd
Niezbyt często:	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)
Bardzo rzadko:	ciężkie reakcje skórne

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

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

Niezbyt często:	dreszcze, ból w klatce piersiowej
-----------------	-----------------------------------

#### Badania diagnostyczne:

Niezbyt często:	zwiększenie aktywności aminotransferaz
-----------------	--

#### Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu:

Bardzo rzadko:	nadużywanie
----------------	-------------

Chociaż poniższych działań niepożądanych nie obserwowano podczas badań klinicznych nie można wykluczyć ich związku z podawaniem tramadolu lub paracetamolu:

#### **Tramadol:**

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano rzadkie przypadki wystąpienia działania podobnego do występującego po przyjęciu warfaryny, włącznie z wydłużeniem czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): reakcji nadwrażliwości ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksji.
- Rzadkie przypadki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): zmian apetytu, osłabienia mięśni szkieletowych oraz zahamowania oddychania.
- Różniące się międzyosobniczo co do nasilenia i rodzaju, zależne od czasu leczenia zaburzenia psychiczne, jak zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów.
- Nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Objawy zespołu z odstawienia, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych występujących po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru należą: napady paniki, nasilony niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego OUN.

#### **Paracetamol:**

- Działania niepożądane związane ze stosowaniem paracetamolu są rzadkie, mogą jednak wystąpić objawy nadwrażliwości, np. wysypka. Zgłaszano przypadki zaburzeń składu krwi, w tym małopłytkowość i agranulocytozę, jednak niekoniecznie mogły one być związane ze stosowaniem paracetamolu
- Zgłaszano przypadki wskazujące, że paracetamol może powodować hipoprotrombinemię, jeśli stosuje się go z lekami podobnymi do warfaryny. Inne badania wykazują brak zmian czasu protrombinowego.
- Bardzo rzadko zgłaszano 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.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy Tramadol + Paracetamol Medreg jest produktem złożonym. W przypadku przedawkowania, mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznym działaniem tramadolu lub paracetamolu, lub obu tych substancji czynnych.

##### Objawy przedawkowania tramadolu:

W zasadzie należy oczekiwać objawów przedawkowania tramadolu podobnych do występujących po innych ośrodkowo działających lekach przeciwbólowych (opiodach). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapasć sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie oddychania aż 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: bladość, nudności, wymioty, brak apetytu i bóle brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się od 12 do 48 godzin po spożyciu leku. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkich przypadkach niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą brodawek nerkowych może rozwinąć się nawet bez obecności ciężkiego uszkodzenia wątroby. Opisywano przypadki zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki. Uszkodzenie wątroby możliwe jest u dorosłych po przyjęciu 7,5 – 10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle, po dawkach terapeutycznych paracetamolu, odpowiednio wiązany przez glutation) zostają nieodwracalnie związane z tkanką wątroby.

##### Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Pacjenta należy natychmiast przetransportować do placówki specjalistycznej.
- Należy podtrzymywać czynność oddychania i układu krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia, należy możliwie szybko pobrać krew w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w surowicy krwi i wykonania prób wątrobowych.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku leczenia i powtarzać oznaczanie co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Należy zastosować opróżnienie żołądka poprzez wywołanie wymiotów (u pacjenta przytomnego) poprzez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy podtrzymywać podstawowe czynności życiowe, jak utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia. W przypadku zahamowania oddychania należy zastosować nalokson. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam.
- Tramadol w minimalnym stopniu jest eliminowany z surowicy metodą hemodializy i hemofiltracji. Dlatego leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Tramadol + Paracetamol Medreg przy zastosowaniu samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednie dla detoksykacji.

Zasadnicze znaczenie w przypadku przedawkowania paracetamolu ma natychmiastowe leczenie. Pomimo braku wyraźnych wczesnych objawów, pacjent powinien być pilnie skierowany do szpitala, w celu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Płukanie żołądka należy wykonać u każdego dorosłego lub nastoletniego pacjenta, który w ciągu ostatnich 4 godzin zażył dawkę paracetamolu

wynosząca około 7,5 g lub więcej, lub u każdego dziecka, które w ciągu ostatnich 4 godzin przyjęło  $\geq 150$  mg/kg mc. paracetamolu. Stężenie paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie 4 godzin od zażycia dawki leku, w celu umożliwienia oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (za pomocą nomogramu przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne podanie doustne metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny (ang. NAC), które mogą działać korzystnie przynajmniej przez 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylnie podawanie N-acetylocysteiny (NAC) daje najlepsze wyniki, jeśli rozpoczyna się je w ciągu 8 godzin od przedawkowania leku. Jednak, należy podać NAC również, jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin od zażycia leku, oraz kontynuować podawanie przez cały okres terapii. Leczenie przy użyciu NAC należy rozpocząć bezzwłocznie, jeśli istnieje podejrzenie bardzo dużego przedawkowania. Dostępne muszą być ogólne środki postępowania wspomagającego.

Niezależnie od ilości spożytego paracetamolu, należy jak najszybciej podać odtrutkę NAC (antidotum dla paracetamolu) - doustnie lub dożylnie, najlepiej w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy, tramadol - preparaty złożone  
Kod ATC: N02AJ13

#### Mechanizm działania

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nioselektywnym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$ , oraz  $\kappa$ , wykazującym większe powinowactwo do receptorów  $\mu$ . Inne mechanizmy przyczyniające się do działania przeciwbólowego leku to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, szeroki zakres dawek przeciwbólowych tramadolu nie wpływa hamująco na układ oddechowy. Tramadol nie zmienia również perystaltyki przewodu pokarmowego. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy jest zwykle nieznaczny. Uważa się, że siła działania tramadolu wynosi jedną dziesiątą do jednej szóstej siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznany, może to być działanie zarówno ośrodkowe jak i obwodowe.

Tramadol + Paracetamol Medreg jest produktem leczniczym umiejscowionym na drugim stopniu drabiny analgetycznej według podziału WHO i zgodnie z tym należy go stosować pod nadzorem lekarza.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest mieszaniną racemiczną, a izomery [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane we krwi. Mimo, że tramadol wchłaniany jest szybko po zażyciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

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

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie produkt Tramadol + Paracetamol Medreg, w dawkach jednorazowych i wielokrotnych, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych produktu w stosunku do parametrów zaobserwowanych po podaniu każdej z tych substancji osobno.

### Wchłanianie

Tramadol w postaci mieszaniny racemicznej jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność jednorazowej dawki doustnej 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Podczas podawania długotrwałego biodostępność zwiększa się do około 90%. Po podaniu doustnym produktu Tramadol + Paracetamol Medreg, paracetamol wchłaniany jest szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi w ciągu 1 godziny i czas ten nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem. Posiłek nie ma znaczącego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy ani zakres wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu i dlatego Tramadol + Paracetamol Medreg może być stosowany niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

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

Paracetamol wydaje się mieć dużą objętość dystrybucji w większości tkanek ustroju z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Jego jawna objętość dystrybucji wynosi ok. 0,9 l/kg. Stosunkowo małe (około 20%) jest wiązanie paracetamolu z białkami osocza.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym tramadol ulega intensywnym przemianom metabolicznym. Około 30% dawki wydalana się w moczu w postaci niezmienionej, zaś 60% w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany na drodze O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6), w wyniku czego powstaje metabolit M1, oraz na drodze N-demetylacji (katalizowanej przez CYP3A) tworząc metabolit M2. M1 ulega dalszym przemianom poprzez N-demetylację oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu M1 wynosi 7 godzin. M1 wykazuje działanie przeciwbólowe, które jest silniejsze od działania leku macierzystego. Stężenie M1 w osoczu jest kilkakrotnie mniejsze niż stężenie tramadolu, a wpływ kliniczny nie ulega zmianie pod wpływem podawania dawek wielokrotnych.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie, na drodze dwóch szlaków metabolicznych - sprzężania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Drugi ze szlaków może ulec szybkiemu wysyceniu przy dawkach większych niż terapeutyczne. Niewielka ilość paracetamolu (mniej niż 4%) jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450, w wyniku czego powstaje aktywny produkt pośredni (*N*-acetylo-benzochinonoimina), który w normalnych warunkach ulega szybkiej detoksykacji w reakcji ze zredukowanym glutationem i jest wydalana z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. W przypadku znacznego przedawkowania leku, ilość tego metabolitu zwiększa się.

### Eliminacja

Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

U osób dorosłych okres półtrwania paracetamolu wynosi w przybliżeniu 2 do 3 godzin. U dzieci jest krótszy, a nieznacznie wydłużony u noworodków oraz pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie w postaci metabolitów powstałych na drodze zależnego od dawki sprzężania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Mniej niż 9% paracetamolu ulega wydalaniu w moczu w postaci niezmienionej. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania obu związków wydłuża się.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie są dostępne konwencjonalne badania z paracetamolem z wykorzystaniem aktualnie przyjętych standardów oceny toksyczności dla reprodukcji i rozwoju.

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych z preparatem złożonym (tramadol i paracetamol) w celu oceny jego działania rakotwórczego lub mutagennego lub wpływu na płodność.

Nie zaobserwowano działania teratogennego, które można by przypisać lekowi, u potomstwa szczurów leczonych doustnie połączeniem tramadolu i paracetamolu.

Produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol okazał się embriotoksyczny oraz fetotoksyczny u szczurów, przy podawaniu dawek toksycznych dla matki (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3 razy większych niż maksymalna dawka terapeutyczna u człowieka. Nie obserwowano działania teratogennego dla tej dawki. Toksyczny wpływ na zarodek i płód powoduje zmniejszenie masy ciała płodu oraz wzrost częstości występowania nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki, powodujące słabsze działanie toksyczne na matkę (10/87 oraz 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie miały toksycznego wpływu na zarodek oraz płód.

Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały potencjału genotoksycznego tramadolu u ludzi.

Wyniki badań rakotwórczości tramadolu nie wskazują na obecność potencjalnego ryzyka u człowieka

Badania na zwierzętach wykazały wpływ tramadolu (przy bardzo dużych dawkach) na rozwój narządów, kostnienie oraz śmiertelność noworodków, który był związany z toksycznym wpływem na matkę. Nie stwierdzono wpływu na rozród oraz rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie obserwowano wpływu na płodność po podaniu doustnym tramadolu w dawce 50 mg/kg u samców szczurów oraz 75 mg/kg u samic szczurów.

Obszerne badania nie wykazały ryzyka genotoksycznego działania paracetamolu stosowanego w terapeutycznych (tj. nietoksycznych) dawkach.

Długookresowe badania prowadzone u szczurów i myszy nie wykazały potencjału onkogenego paracetamolu stosowanego w dawkach nie wpływających toksycznie na wątrobę.

Badania u zwierząt oraz duże doświadczenia ze stosowaniem u ludzi nie wykazały toksycznego wpływu na rozród.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza, proszek

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

#### Otoczka:

*Opadry yellow 15B32209*

Hypromeloza 2910/3cp

Hypromeloza 2910/6cp

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Polisorbat 80

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Nieprzezroczysty blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

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

Medreg s.r.o.  
Na Florenci 2116/15  
Nové Město  
110 00 Praga 1  
Republika Czeska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 26447

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-06-10

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

2022-04-29