

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord, 37,5 mg + 325 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka musująca zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*) i 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka musująca zawiera 0,33 mg oleju sojowego, 12,6 mg sacharozy i 10,06 mmol (lub 231,49 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

Białe lub prawie białe, marmurkowe, okrągłe, płaskie ze ściętymi brzegami, gładkie po obu stronach tabletki o pomarańczowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego.

Stosowanie produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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.

Nie należy przekraczać całkowitej dawki wynoszącej 8 tabletek na dobę (co odpowiada 300 mg chlorowodorku tramadolu i 2600 mg paracetamolu). Odstępy między dawkami nie powinny być krótsze niż sześć godzin.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)

Zalecana dawka początkowa to 2 tabletki produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord (co odpowiada 75 mg chlorowodoru tramadolu i 650 mg paracetamolu). W razie potrzeby można przyjąć dodatkowe dawki, nie więcej niż 8 tabletek na dobę (co odpowiada 300 mg chlorowodoru tramadolu i 2600 mg paracetamolu). Odstępy między dawkami nie powinny być krótsze niż sześć godzin.

Produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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 wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord, 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 ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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/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 (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 leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki musujące należy przyjmować po rozpuszczeniu w szklance wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, orzeszki ziemne lub soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Stosowanie u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie produktem leczniczym Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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

- U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat i starszej nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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 chlorowodoru bez konsultacji z lekarzem.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
- Przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. W przypadkach umiarkowanego uszkodzenia wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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 przeciwpyszotyczne, działające ośrodkowo lub znieczulenie miejscowe, opisywano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką w wywiadzie lub pacjenci podatni na napady drgawek, powinni być leczeni produktem leczniczym Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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 agonistycznym - antagonistycznym (nalbupiną, buprenorfiną, pentazocyną) (patrz punkt 4.5).

Metabolizm z udziałem CYP2D6

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

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

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

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci, po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego

bezdechu sennego, wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

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

Zaburzenia oddychania podczas 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.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pochodne

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub leki pochodne, może powodować nadmierne uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę lub śmierć. Ze względu na takie zagrożenia jednoczesne przepisywanie takich leków o działaniu uspokajającym powinno być ograniczone do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord jednocześnie z uspokajającymi lekami, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Stan pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i nadmiernego uspokojenia. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Może rozwijać się tolerancja i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne nawet przy podawaniu dawek terapeutycznych. 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. Produkt leczniczy Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord 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.

Mogą wystąpić objawy z odstawienia podobne do objawów obserwowanych podczas odstawienia opiatów, nawet po zastosowaniu dawek terapeutycznych w leczeniu krótkotrwałym (patrz punkt 4.8).

Jeśli pacjent nie wymaga już leczenia produktem leczniczym Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawiennych szczególnie po długotrwałym okresie leczenia. Zgłaszano rzadko przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

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

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 i 4.9).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie z innymi lekami 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 i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

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.

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.

Produkt leczniczy zawiera 231,49 mg sodu na tabletkę musującą, co odpowiada 11,57% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobową tego produktu leczniczego (8 tabletek musujących) stanowi 92,56 % zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Produkt leczniczy Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord uważa się za produkt o dużej zawartości sodu. Należy wziąć pod uwagę tę informację szczególnie u pacjentów na diecie ubogosodowej

Sacharoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane z:

- nieselektywnymi inhibitorami MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, splątania a nawet śpiączki.

- selektywnymi inhibitorami MAO typu A

Podobnie jak wyżej, w przypadku nieselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, splątania a nawet śpiączki.

- selektywnymi inhibitorami MAO typu B

Wystąpienie pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego przypominające objawami zespół serotoninowy: biegunki, szybkiego bicia serca, pocenia się, drżeń, splątania a nawet śpiączki.

W przypadku niedawnego leczenia inhibitorami MAO należy zachować odstęp 2 tygodni po zakończeniu leczenia a przed wdrożeniem tramadolu chlorowodoru.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane z:

- alkoholem

Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych analgetyków. Wpływ alkoholu na zdolność koncentracji może być niebezpieczny w przypadku prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy unikać napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi

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

- opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno–antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Oslabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych.

Jednoczesne stosowanie podczas którego należy zachować ostrożność:

- Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek podczas stosowania z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. SSRIs), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (ang. SNRIs), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpyschotycznymi i innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).

- Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRIs), 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 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), 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).

- Ze względów medycznych, podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord z lekami z grupy warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o wydłużeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) .
- W ograniczonej liczbie badań, dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃ – ondansetronu, wykazano zwiększenie zapotrzebowania na tramadolu chlorowodorek 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 Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord jest produktem złożonym zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu:

Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby stwierdzić szkodliwy wpływ na reprodukcję. Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płód/norodka. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

Dane dotyczące tramadolu chlorowodoru:

Brak jest wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży. Tramadolu chlorowodorek stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśni macicy. U noworodków może spowodować zmiany częstości oddechów, które zwykle są klinicznie nieistotne. Długotrwałe leczenie w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów z odstawienia u noworodka po urodzeniu, w wyniku habituacji.

Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord jest lekiem złożonym, zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie laktacji lub alternatywnie należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem musującym Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord. Przerwanie karmienia piersią na ogół nie jest konieczne po przyjęciu pojedynczej dawki produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord.

Dane dotyczące paracetamolu:

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

Dane dotyczące tramadolu:

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

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

Rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

Często: splątanie, zmienność nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu

Niezbyt często: depresja, omamy, koszmary senne

Rzadko: delirium, uzależnienie od leku

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 oka

Rzadko: nieostre widzenie, zwężenie źrenicy, rozszerzenie źrenicy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyńiowe

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia

Niezbyt często: zaburzenia przełykania, smoliste stolce

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierna potliwość, świąd

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: dreszcze, bóle w klatce piersiowej

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Dane z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Bardzo rzadko: nadużywanie leku

Mimo, iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, o których wiadomo, że są związane ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu, nie można wykluczyć ich wystąpienia:

Tramadol

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

Paracetamol

- Działania niepożądane związane z paracetamolem występują rzadko, jednak może wystąpić nadwrażliwość, w tym wysypka skórna. Istnieją doniesienia o zaburzeniach składu krwi, w tym trombocytopenii i agranulocytozy, które niekoniecznie jednak były przyczynowo związane ze stosowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano, że paracetamol może powodować hipoprotrombinemię podczas jednoczesnego stosowania ze związkami z grupy pochodnych warfaryny. W innych badaniach czas protrombinowy nie uległ zmianie.
- Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: przypadki kwasicy piroglutaminowej (*ang.* pyroglutamic acid, PGA) zgłaszano z częstością nieznaną, gdy paracetamol był stosowany sam lub w skojarzeniu z flukloksacyliną, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka i długotrwałym leczeniem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord jest produktem leczniczym złożonym. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia tramadolu chlorowodorkiem lub paracetamolem lub dotyczące obu tych substancji czynnych.

Objawy przedawkowania tramadolu chlorowodorku:

W zasadzie, w przypadku zatrucia tramadolem chlorowodorkiem, należy się spodziewać objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych ośrodkowo działających leków przeciwbólowych (opiodów). Należą do nich w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść 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: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha.

Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu leku.

Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Może rozwinąć się ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka kanalików nerkowych, nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano występowanie zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Istnieje możliwość uszkodzenia wątroby u osób dorosłych, które przyjęły 7,5-10 g lub więcej paracetamolu.

Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle odpowiednio wiążanego przez glutation po przyjęciu zwykłych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkanką wątrobową.

Postępowanie w nagłych przypadkach:

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać krew możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu, w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania prób wątrobowych.
- W przypadku przedawkowania, na początku należy wykonać próby wątrobowe i powtarzać je co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, ALAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) przez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy wprowadzić działania podtrzymujące, takie jak zachowanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; w celu zniesienia depresji ośrodka oddechowego należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepam.
- Tramadolu chlorowodorek jest eliminowany z surowicy w minimalnym stopniu poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord wyłącznie za pomocą hemodializy lub hemofiltracji nie stanowi odpowiedniej metody detoksykacji.

Zasadnicze znaczenie w przypadku przedawkowania paracetamolu ma natychmiastowe leczenie. Pomimo braku wyraźnych wczesnych objawów, pacjenci powinni być pilnie skierowani do szpitala, w celu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Każdej osobie dorosłej lub dorastającej młodzieży, która przyjęła około 7,5 g lub więcej paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin i każdemu dziecku, które przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin należy wykonać płukanie żołądka. 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. Dożylne podawanie 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. Muszą być dostępne ogólne środki postępowania wspomagającego.

Niezależnie od ilości spożytego paracetamolu, należy podać antidotum dla paracetamolu - NAC, doustnie lub dożylnie, tak szybko jak tylko możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi; tramadol i paracetamol; kod ATC: N02AJ13

LEKI PRZECIWBÓLOWE

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, który działa na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ z większym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ 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 nieznany i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, produkt leczniczy Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie stosowany przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadolu chlorowodorek podawany jest w postaci racemicznej, 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 tramadolu chlorowodoru z paracetamolem (37,5 mg + 325 mg) w postaci tabletki musującej, maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą odpowiednio: 94,1 ng/ml dla racemicznego tramadolu i 4,0 µg/ml dla paracetamolu i są osiągane odpowiednio po 1,1 h (racemiczny tramadol) i 0,5 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszą: 5,7 h dla racemicznego tramadolu i 2,8 h dla paracetamolu.

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie produkt Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord, 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 racemicznej jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność jednorazowej dawki doustnej 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Podczas podawania wielokrotnego biodostępność zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord, 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 chlorowodorkiem.

Posiłek nie ma znaczącego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy ani zakres wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu i dlatego Tramadol hydrochloride + Paracetamol Accord może być stosowany niezależnie od pory 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 wydalą

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 sprzęganie 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 - sprzęgania 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 wydalone 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 sprzęgania 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

W dotychczasowych badaniach na zwierzętach i w obszernym doświadczeniu dotyczącym stosowania u ludzi nie ma danych wskazujących na toksyczność reprodukcyjną produktu.

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

U potomstwa szczurów, którym podawano doustnie połączenie chlorowodorku tramadolu z paracetamolem, nie zaobserwowano działania teratogennego, które można przypisać temu lekowi.

Wykazano działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód u szczurów, którym podano dawkę działającą toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg mc. tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u człowieka. Po zastosowaniu tej dawki nie stwierdzono jednak działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkodzające płód produktu leczniczego, objawiało się między innymi zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby dodatkowych żeber. Dawki mniejsze, o mniejszym działaniu toksycznym na samice szczurów (10/87 i 25/217 mg/kg mc. tramadol/paracetamol) nie wpłynęły toksycznie na zarodek ani płód.

W standardowych badaniach mutagenności nie wykazano potencjalnego działania mutagennego tramadolu chlorowodorku u ludzi.

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

W badaniach na zwierzętach z użyciem bardzo dużych dawek tramadolu chlorowodorku obserwowano

wpływ na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków, związane z toksycznym działaniem na matkę. Płodność, zdolność reprodukcyjna i rozwój potomstwa były niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie obserwowano żadnego działania na płodność samców i samic.

Szczegółowe badania nie wykazały działania teratogennego paracetamolu w dawkach terapeutycznych (nietoksycznych).

W badaniach długotrwałych u szczurów i myszy nie obserwowano działania rakotwórczego podczas stosowaniu niehepatotoksycznych dawek paracetamolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny (E 330)
Sodu cytrynian monosodowy (E 331)
Sodu wodorowęglan (E 500)
Sodu węglan bezwodny (E 500)
Powidon K 25 (E 1201)
Sacharyna sodowa (E 954)
Potasu acesulfam (E 950)
Glikol polietylenowy 6000 (E 1521)
Aromat pomarańczowy (zawiera maltodekstrynę kukurydzianą, cukier, lecytynę sojową (E 322), krzemu dwutlenek (E 551), naturalne substancje smakowe)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry miękkie (Papier/PE/15 µm Aluminium/Surlyn) w opakowaniach zawierających: 10, 20, 30, 50, 60 lub 100 tabletek musujących.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27218

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.07.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.04.2023