

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Poltram Combo Forte, 75 mg + 650 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 75 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*) oraz 650 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletką zawiera 4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Tabletki białe lub prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe z linią podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Stosowanie produktu leczniczego Poltram Combo Forte należy ograniczyć do pacjentów, u których bóle o nasileniu umiarkowanym do dużego wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Poltram Combo Forte to 1 tabletką. W razie konieczności, można zastosować dawki dodatkowe, nie przekraczając łącznej ilości 4 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodoru i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Produkt należy przyjmować nie częściej niż co 6 godzin.

Stosowanie produktu leczniczego Poltram Combo Forte należy ograniczyć do pacjentów, u których bóle o umiarkowanym do dużego natężenia wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu.

Nie należy stosować produktu leczniczego Poltram Combo Forte dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli charakter lub stopień ciężkości choroby wymagają powtarzającego się lub długotrwałego podawania produktu leczniczego Poltram Combo Forte, stan pacjenta należy starannie i regularnie kontrolować (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), aby ocenić, czy dalsze leczenie jest konieczne.

### Dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Poltram Combo Forte u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności wątroby lub nerek. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat wydalanie tramadolu może być wydłużone. Zatem, jeśli to konieczne należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami zgodnie ze stanem pacjenta.

### Pacjenci z niewydolnością nerek i dializowani

Ze względu na zawartość tramadolu nie należy stosować produktu leczniczego Poltram Combo Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 30 ml/min) eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów należy wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami do 12 godzin. Ponieważ na drodze hemodializy lub hemofiltracji tramadol jest usuwany bardzo powoli, podanie po dializie w celu utrzymania analgezji nie jest konieczne.

### Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy rozważyć wydłużenie odstępu czasowego pomiędzy kolejnymi dawkami zgodnie ze stanem pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość paracetamolu nie należy stosować produktu Poltram Combo Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając dostateczną ilością płynu. Tabletek nie należy kruszyć 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.
- Nie należy stosować u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka nieodpowiednio kontrolowana lekami (patrz punkt 4.4).

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

- U dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat nie należy stosować maksymalnej dawki dobowej większej niż 4 tabletki. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania pacjenci nie powinni stosować dawki większej niż zalecana oraz stosować jednocześnie innych leków zawierających paracetamol (w tym leków bez recepty) lub tramadolu chlorowodorek, bez konsultacji z lekarzem.
- Nie należy stosować produktu Poltram Combo Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- Nie należy stosować produktu Poltram Combo Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z chorobą alkoholową wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanego uszkodzenia wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy dawkami.
- U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami wątroby (w tym zespół Gilberta), u pacjentów jednocześnie leczonych innymi

produktami leczniczymi, które mają wpływ na czynność wątroby, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, niedokrwistością hemolityczną, odwodnieniem lub w przypadku długotrwałego niedożywienia należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Poltram Combo Forte.

- Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów w stanach obniżonego poziomu glutationu (takich jak posocznica). Stosowanie paracetamolu może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.
- Nie zaleca się stosowania produktu Poltram Combo Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów, ponieważ nie znosi objawów odstawiennych, chociaż jest agonistą receptorów opioidowych.
- Obserwowano przypadki wystąpienia drgawek podczas stosowania tramadolu u pacjentów ze skłonnością do drgawek lub stosujących inne leki obniżające próg drgawkowy, w szczególności selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym lub środki do znieczulenia miejscowego. Pacjenci z padaczką kontrolowaną lekami lub podatni na wystąpienie drgawek, powinni stosować produkt Poltram Combo Forte jedynie w wyjątkowych okolicznościach. U niektórych pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach obserwowano drgawki. Ryzyko wystąpienia drgawek zwiększa się po przekroczeniu maksymalnej zalecanej dawki.
- Nie należy stosować z opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (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.

### ***Środki ostrożności dotyczące stosowania***

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

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

### **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 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. Zazwyczaj odstawienie leków serotonergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

#### Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje 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.

Nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych może dojść do rozwoju tolerancji oraz fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Należy regularnie kontrolować kliniczną potrzebę stosowania leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów lub, u których w przeszłości wystąpiło uzależnienie lekowe lub którzy nadużywali leków, leczenie należy stosować tylko przez krótki okres czasu i pod nadzorem medycznym.

Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Poltram Combo Forte u osób po urazach głowy, podatnych na wystąpienie drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, znajdujących się we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niewiadomego pochodzenia, z zaburzeniami oddechowymi lub zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego lub z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może spowodować toksyczne uszkodzenie wątroby.

Objawy z odstawienia podobne do obserwowanych w przypadku opiatów mogą wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych i to przez krótki okres czasu (patrz punkt 4.8). Można uniknąć objawów z odstawienia poprzez stopniowe zmniejszanie dawki przy kończeniu leczenia, zwłaszcza trwającego przez długi okres czasu. Zgłaszano rzadkie przypadki uzależnienia oraz nadużywania produktu (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu z zastosowaniem tramadolu podczas znieczulenia ogólnego z użyciem enfluranu i podtlenu azotu, tramadol zwiększał ryzyko wybudzenia w trakcie operacji. Dlatego do momentu uzyskania dalszych informacji, jego zastosowanie w przypadku płytkiego znieczulenia ogólnego nie jest wskazane.

#### *Metabolizm z udziałem CYP2D6*

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub brak tego enzymu, można nie uzyskać odpowiedniego działania przeciwbólowego. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju działań 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 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.

#### *Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych*

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za "wolny od sodu".

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

Nie przyjmować produktu jednocześnie z innymi produktami zawierającymi paracetamol i tramadol, ponieważ może to doprowadzić do m.in. ciężkiego uszkodzenia wątroby.

#### *Tramadol i inhibitory MAO*

Tramadol nie powinien być stosowany jednocześnie z inhibitorami MAO, ponieważ zwiększają jego toksyczność (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, ośrodka oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia takich samych reakcji po zastosowaniu tramadolu.

#### ***Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:***

- Alkoholem  
Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych środków przeciwbólowych i może prowadzić do zaburzenia oddychania. Wpływ alkoholu na zdolność do koncentracji może być niebezpieczny w przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy unikać picia napojów alkoholowych oraz przyjmowania leków zawierających alkohol.
- Karbamazepiną i innymi induktorami enzymów  
Ryzyko zmniejszonej skuteczności i skrócenia czasu działania przeciwbólowego tramadolu, spowodowane zmniejszeniem jego stężenia w surowicy krwi.
- Opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno-antagonistycznym, np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna. Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez

kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego.

***Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:***

- Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i leków serotonergicznymi, 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 mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Innych pochodnych opioidowych (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne), benzodiazepiny i barbiturany: zwiększone ryzyko depresji oddechowej, która może być śmiertelna w przypadku przedawkowania.
- Innych leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak: inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu substytucyjnym), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki anksjolityczne, leki nasenne, przeciwdepresyjne wykazujące działanie uspokajające, przeciwhistaminowe wykazujące działanie uspokajające, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, 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.
- Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne leki 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 względu na doniesienia o zwiększaniu u niektórych pacjentów wartości wskaźnika krzepnięcia krwi INR z poważnymi krwawieniami i wybroczynami, podczas jednoczesnego stosowania produktu Poltram Combo Forte z pochodnymi kumaryny (takimi jak warfaryna) należy zachować ostrożność i jeśli wskazane regularnie kontrolować czas protrombinowy.
- Innych leków hamujących CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) i prawdopodobnie jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało zbadane.
- W ograniczonej liczbie badań przed - lub pooperacyjne zastosowanie produktu leczniczego przeciwwymiotnego z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> (ondansetronu) powodowało zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.
- 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).

Metoklopramid i domperidon przyspieszają, a kolestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu z przewodu pokarmowego.

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

##### Ciąża

Ponieważ Poltram Combo Forte jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, nie należy go stosować w okresie ciąży.

##### *Dane dotyczące paracetamolu*

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

##### *Dane dotyczące tramadolu*

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu w okresie ciąży nie powinien on być stosowany u ciężarnych kobiet.

Tramadol stosowany w okresie przed lub podczas porodu nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w okresie ciąży

może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

#### Karmienie piersią

Ponieważ produkt Poltram Combo Forte jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, nie wolno go stosować w okresie karmienia piersią.

#### *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*

U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

#### 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 i zawroty głowy, które mogą nasilać się w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN i alkoholem. Jeśli wystąpią te działania niepożądane, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych produktu leczniczego zawierającego tramadolu chlorowodorek i paracetamol były: nudności, zawroty głowy i senność, obserwowane u ponad 10% pacjentów.

Działania niepożądane mogące wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Poltram Combo Forte pogrupowano następująco według częstości występowania: 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

Nieznana: hipoglikemia.

#### Zaburzenia psychiczne

Często: stan splątania, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu

Niezbyt często: depresja, omamy, koszmary senne, amnezja

Rzadko: uzależnienie lekowe

Bardzo rzadko: nadużywanie leku (obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu).

#### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, senność

Często: ból głowy, drżenie  
Niezbyst często: mimowolne skurcze mięśni, parestezje  
Rzadko: ataksja, drgawki, zaburzenia mowy, omdlenia  
Nieznana: zespół serotoninowy.

#### Zaburzenia oka

Rzadko: nieostre widzenie, mioza (zweżenie źrenic), rozszerzenie źrenic (mydriasis).

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyst często: szумы uszne.

#### Zaburzenia serca

Niezbyst często: kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca.

#### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyst często: nadciśnienie tętnicze, udarzenia gorąca.

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

Niezbyst często: duszność.

Nieznana: czkawka.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

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

Niezbyst często: dysfagia, smoliste stolce.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne pocenie się, świąd

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

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyst często: albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu).

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyst często: dreszcze, ból w klatce piersiowej.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyst często: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Mimo iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania innych produktów zawierających pojedynczo tramadol lub paracetamol, nie można jednak wykluczyć możliwości ich wystąpienia.

#### *Tramadol*

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano rzadkie przypadki zmian działania 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 anafilaksja.
- 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 (np. zachowania decyzyjne, zaburzenia postrzegania).
- 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 objawy ze strony OUN.
- Częstość nieznana: zespół serotoninowy.

#### *Paracetamol*

- Działania niepożądane po zastosowaniu paracetamolu są rzadkie, lecz może wystąpić nadwrażliwość włącznie z wysypką skórą. Opisywano zaburzenia składu krwi włącznie z trombocytopenią i agranulocytozą, lecz bez udowodnionego związku przyczynowego ze stosowaniem paracetamolu.
- Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z warfaryną lub produktami z grupy kumaryn. W innych badaniach nie obserwowano zmiany czasu protrombinowego.

#### 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**

Poltram Combo Forte jest produktem leczniczym złożonym. Objawy przedawkowania mogą wynikać z działania jego poszczególnych substancji czynnych: tramadolu, paracetamolu lub obu składników jednocześnie.

##### *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, 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: bladeść, nudności, wymioty, brak apetytu i ból 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 cewek 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

- Należy natychmiast umieścić pacjenta w oddziale specjalistycznym.
- Należy podtrzymywać czynność oddechową i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia, należy możliwie szybko pobrać krew w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w surowicy krwi i wykonania prób wątrobowych.
- Testy czynności wątroby 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) lub płukanie żołądka.
- Należy stosować leczenie podtrzymujące, 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 zabiegi te nie są odpowiednim postępowaniem w leczeniu przedawkowania produktu Poltram Combo Forte.

Wdrożenie natychmiastowego leczenia jest podstawowym elementem w leczeniu przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjenta należy bezzwłocznie umieścić w szpitalu. Każdej osobie dorosłej lub dorastającej młodzieży, która przyjęła około 7,5 g paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin i każdemu dziecku, które przyjęło >150 mg/kg mc. paracetamolu w ciągu poprzedzających 4 godzin należy wykonać opróżnienie (płukanie) żołądka. Stężenia paracetamolu w surowicy należy oznaczyć po 4 godzinach po spożyciu w celu możliwości oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne zastosowanie doustnie metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny, które mogą działać korzystnie w ciągu 48 godzin od przedawkowania. Dożylnie stosowana N-acetylocysteina jest najbardziej skuteczna w przypadku rozpoczęcia leczenia nią w ciągu 8 godzin od spożycia paracetamolu, chociaż należy ją również podać, jeżeli upłynęło więcej niż 8 godzin od przedawkowania i kontynuować przez cały cykl leczenia. N-acetylocysteinę należy podać natychmiast po podejrzeniu masywnego przedawkowania. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe. Niezależnie od ilości spożytego paracetamolu, odtrutka, czyli N-acetylocysteina powinna być podana doustnie lub dożylnie tak szybko jak tylko możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: analgetyki, opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, kod ATC: N02AJ13

#### **Lek przeciwbólowy**

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, nieselektywnego agonistę receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  ze szczególnym powinowactwem do receptora  $\mu$ . Inne mechanizmy składające się na jego działanie przeciwbólowe, to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie zalecanych dawek terapeutycznych nie hamuje czynności układu oddechowego. Podobnie, nie zaburza motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

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

Poltram Combo Forte 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 z tramadolem (37,5 mg + 325 mg) maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą odpowiednio: 64,3/55,5 ng/ml dla +/- tramadolu i 4,2 µg/ml dla paracetamolu i są osiągane 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 Poltram Combo Forte, 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 Poltram Combo Forte, 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 stopień wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu i dlatego Poltram Combo Forte 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 być szeroko dystrybuowany do większości tkanek ustroju z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Jego pozorna objętość dystrybucji wynosi ok. 0,9 l/kg. Stosunkowo małe (około 20%) jest wiązanie paracetamolu z białkami osocza.

### Metabolizm

Tramadol jest szybko metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% przyjętej dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, natomiast 60% jest wydalane w postaci metabolitów. Tramadol jest metabolizowany poprzez O-demetylację (katalizowaną przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1, i poprzez N-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 jest dalej metabolizowany poprzez N-demetylację i koniugację z kwasem glukuronowym. 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. Okres półtrwania w surowicy metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma działanie przeciwbólowe i działa silniej od leku macierzystego. Stężenia w surowicy metabolitu M1 są kilka razy mniejsze niż tramadolu, a jego udział w działaniu klinicznym nie zmienia się raczej podczas podawania wielokrotnego.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch szlakach metabolicznych: sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarczanami. Ten ostatni szlak ulega szybkiemu wyczerpaniu po dawkach większych od terapeutycznych. Niewielka ilość (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P 450 do hepatotoksycznego metabolitu pośredniego (N-acetylo-p-benzochinoininy), który w normalnych warunkach jest szybko sprzęgany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W przypadku dużego przedawkowania stężenie tego metabolitu jest zwiększone.

### Eliminacja

Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie z moczem.

Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on nieco krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci, powstających w zależności od dawki, glukuro- i siarczano-pochodnych. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania zarówno tramadolu jak i paracetamolu jest wydłużony.

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

Nie przeprowadzono żadnych odrębnych badań na zwierzętach produktu złożonego tramadol/paracetamol, które mogłyby określić jego działanie rakotwórcze, mutagenne czy wpływ na płodność.

U szczurów, którym podawano doustnie produkt złożony tramadol/paracetamol nie obserwowano żadnego związanego z lekiem działania teratogennego.

Zaobserwowano jednak 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 szkodliwie na zarodek ani płód.

W standardowych badaniach mutagenności nie wykazano potencjalnego ryzyka genotoksyczności tramadolu chlorowodoru u ludzi.

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

W badaniach na zwierzętach z użyciem bardzo dużych dawek tramadolu chlorowodoru 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.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Laktoza jednowodna

Makrogol 3350

Triacetyna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Aluminium, zawierające 10, 20, 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

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.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

Pozwolenie nr 23297

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.07.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2021 r.

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

20.06.2022 r.