CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRAMAPAR FORTE, 75 mg + 650 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku *(Tramadoli hydrochloridum)* i 650 mg paracetamolu *(Paracetamolum)*.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Tabletki powlekane barwy żółtej, podłużne, obustronnie wypukłe, z rowkiem po obu stronach, bez plam i uszkodzeń.
Rowek na tabletce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Stosowanie produktu leczniczego Tramapar Forte należy ograniczyć do pacjentów w wieku powyżej 12 lat, u których umiarkowany lub silny ból wymaga skojarzonego zastosowania tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)
Stosowanie produktu leczniczego Tramapar Forte należy ograniczyć do pacjentów, u których umiarkowany lub silny ból wymaga skojarzonego zastosowania tramadolu i paracetamolu.

Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.
Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Tramapar Forte to jedna tabletka (odpowiadająca 75 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg paracetamolu).
W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, jednak nie więcej niż 4 tabletki (odpowiadające 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.
Odstęp pomiędzy dawkami nie może być krótszy niż 6 godzin.

Produktu leczniczego Tramapar Forte nie należy pod żadnym pozorem stosować dłużej niż to jest bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli wymagane jest wielokrotne lub długotrwałe podawanie produktu leczniczego Tramapar Forte ze względu na charakter i nasilenie choroby, należy wówczas starannie i regularnie obserwować i kontrolować pacjenta (jeśli będzie to możliwe, również podczas przerw w leczeniu), aby ocenić konieczność kontynuowania terapii.

Dzieci (w wieku poniżej 12 lat)
Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tramapar Forte u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu nie zaleca się jego stosowania 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 pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta. W tej populacji należy monitorować dawkowanie.

Pacjenci z niewydolnością nerek i dializowani
Ze względu na zawartość tramadolu, nie należy stosować produktu leczniczego Tramapar Forte u pacjentów z ciężką (klirens kreatyniny <10 ml/min) niewydolnością nerek. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja tramadolu jest opóźniona. W przypadku umiarkowanej lub łagodnej niewydolności nerek, jeśli możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem, należy wnikliwie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta. Zaleca się ścisłe monitorowanie stanu pacjenta.

Niewydolność wątroby
Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Tramapar Forte u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie produktu leczniczego Tramapar Forte jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramapar Forte u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. Ze względu na tramadol, jeśli w tej grupie pacjentów potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko, należy wnikliwie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta. Należy prowadzić regularną kontrolę stanu tych pacjentów w celu oceny, czy właściwe jest kontynuowanie leczenia (patrz punkt 4.4). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta dawkę paracetamolu należy zmniejszyć lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami.
Nie należy stosować skutecznej dawki dobowej paracetamolu większej niż 60 mg/kg mc. na dobę (przy czym całkowita maksymalna dawka dobowa wynosi 2 g paracetamolu), jeśli pacjent:

- dorosły ma masę ciała mniejszą niż 50 kg;
- ma łagodną do umiarkowanej niewydolność wątroby, zespół Gilberta (rodzinna żółtaczka niehemolityczna);
- jest odwodniony;
- jest długotrwale niedożywiony;
- cierpi z powodu przewlekłego alkoholizmu.

Sposób podawania

Podanie doustne
Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością wody. Nie wolno ich łamać ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, analgetykami o działaniu ośrodkowym, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Produktu leczniczego Tramapar Forte nie wolno podawać pacjentom stosującym inhibitory monoaminooksydazy ani przed upływem dwóch tygodni po ich odstawieniu (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 nie należy stosować dawki większej niż 4 tabletki produktu Tramapar Forte na dobę. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania należy poinstruować pacjentów, aby nie przekraczali oni maksymalnej zalecanej dawki i nie przyjmowali jednocześnie leków (w tym wydawanych bez recepty) zawierających paracetamol lub tramadol bez konsultacji z lekarzem. Przedawkowanie paracetamolu może spowodować u niektórych pacjentów uszkodzenie toksyczne wątroby.
- Nie należy stosować produktu Tramapar Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Nie zaleca się stosowania tego produktu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Szczegółowe informacje w punkcie 4.2.
- Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Tramapar Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. Produkt Tramapar Forte należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramapar Forte u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Szczegółowe informacje w punkcie 4.2.
- Ze względu na paracetamol należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów w stanach obniżonego poziomu glutationu (takich jak posocznica). Stosowanie paracetamolu może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.
- Ze względu na paracetamol należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej lub z niedokrwistością hemolityczną.
- Nie zaleca się stosowania produktu Tramapar Forte u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową. Produkt Tramapar Forte należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddechowymi.
- Produktu nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów, gdyż mimo, że tramadol wchodzący w skład produktu jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi ich objawów odstawiennych.
- Opisywano wystąpienie drgawek po zastosowaniu tramadolu w zalecanych dawkach u podatnych pacjentów lub pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie: z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne, neuroleptyki, ośrodkowo i miejscowo działające leki przeciwbólowe. Pacjenci z padaczką lub drgawkami w wywiadzie oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego mogą być leczone produktem Tramapar Forte wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne.
  Opisywano wystąpienie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanym zakresie dawek. Ryzyko wystąpienia drgawek jest większe u pacjentów stosujących tramadol w dawce większej niż maksymalna.
- Nie zaleca się stosowania łącznie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistyczno-antagonistycznym, np. buprenorfiną, nalbufiną, pentazocyną (patrz punkt 4.5).
- Produkt Tramapar Forte należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów po urazach głowy, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.
- Produkt Tramapar Forte należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów we wstrząsie.
- Tolerancja oraz zależność fizyczna i (lub) psychiczna od leku może pojawić się nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych.

  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.
  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 pojedynczej pracy 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.

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.

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 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 serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Produkt leczniczy Tramapar Forte zawiera sód
- ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce powlekanej, co oznacza, że można go uznać za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania

- Nieselektywne inhibitory MAO
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninergicznego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO typu A
Jak w przypadku nieselektywnych inhibitorów MAO: ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO typu B
Ośrodkowe objawy pobudzenia sugerujące wystąpienie zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.

W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO, konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

- Alkoholu
Alkohol zwiększa działanie sedatywne analgetyków opioidowych.
Wpływ na szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepiny i innych aktywatorów enzymatycznych
Możliwość osłabienia siły i czasu działania tramadolu ze względu na zmniejszenie jego stężenia w osoczu.

- Opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

- Innych opioidów (w tym leków przeciwkaszlowych i stosowanych w leczeniu uzależnienia), benzodiazepin i barbituranów ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, która w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.

- Innych leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak inne opioidy (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki anksjolityczne, leki nasenne, przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, przeciwhistaminowe wykazujące działanie uspokajające, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, talidomid i baklofen. Leki te mogą powodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na szybkość reakcji może stwarzać zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

- Należy okresowo oznaczać czas protrombinowy podczas podawania produktu leczniczego Tramapar Forte jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn ze względu na doniesienia o zwiększaniu wartości wskaźnika INR.

- Innych produktów leczniczych o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takich jak ketokonazol i erytromycyna, które mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

-Szybkość wchłaniania paracetamolu może zostać zwiększona przez metoklopramid lub domperidon, zmniejszona zaś przez kolestyraminę.

- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi i innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

- 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-HT3-ondansetron.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Ponieważ Tramapar Forte jest produktem zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, w tym tramadol, jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

- Dane dotyczące paracetamolu
Badania epidemiologiczne u ciężarnych kobiet nie wykazały szkodliwego wpływu paracetamolu stosowanego w zalecanych dawkach.

- Dane dotyczące tramadolu
Nie należy stosować tramadolu w trakcie ciąży ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania w tym okresie. Tramadol podawany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływał na kurczliwość macicy. U noworodków produkt może powodować zmiany częstości oddechów, które są zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe stosowanie w trakcie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

Karmienie piersią
Ponieważ Tramapar Forte jest produktem zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, w tym tramadol, jego stosowanie w okresie laktacji jest przeciwwskazane.
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 koniecznie po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

- Dane dotyczące paracetamolu
Paracetamol wydzielany jest z mlekiem kobiet, ale w nieistotnych klinicznie ilościach. Zgodnie z dostępnymi danymi, karmienie piersią nie jest przeciwwskazane u kobiet przyjmujących leki jednoskładnikowe, zawierające wyłącznie paracetamol.

- Dane dotyczące tramadolu
Tramadol i jego metabolity przenikają w małych ilościach do mleka kobiet. Niemowlę może spożyć około 0,1% dawki przyjętej przez matkę. Nie należy stosować tramadolu podczas karmienia piersią.

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 obsługiwania maszyn

Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych produktów leczniczych działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Jeśli do tego dojdzie, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn**.**

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie badań klinicznych, w których w skojarzeniu stosowano paracetamol z tramadolem, należą nudności, zawroty głowy i senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób:
- bardzo często (≥1/10);
- często (≥1/100 do <1/10);
- niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100);
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000);
- bardzo rzadko (<1/10 000);
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne
- Często: splątanie, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu
- Niezbyt często: depresja, halucynacje, koszmary senne
- Rzadko: majaczenie, uzależnienie od produktu leczniczego
  Monitoring po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu
- Bardzo rzadko: nadużywanie

Zaburzenia układu nerwowego
- Bardzo często: zawroty głowy, senność
- Często: ból głowy, drżenie
- Niezbyt często: mimowolne skurcze mięśni, parestezje, niepamięć
- Rzadko: ataksja, drgawki, zaburzenia mowy, omdlenie
- Częstość nieznana: zespół serotoninowy

Zaburzenia ucha i błędnika:
- Niezbyt często: szumy uszne

Zaburzenia oka
- Rzadko: nieostre widzenie, mioza (zwężenie źrenic), rozszerzenie źrenic (mydriasis)

Zaburzenia serca
- Niezbyt często: kołatania serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe
- 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, zaparcie, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcie
- Niezbyt często: dysfagia, smoliste stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
- Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
- Często: nadmierne pocenie się, świąd
- Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
- Niezbyt często: albuminuria, zaburzenia mikcji (dyzuria i zastój moczu)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
- Niezbyt często: dreszcze, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej

Nie można wykluczyć występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pojedynczo tramadolu lub paracetamolu, chociaż nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych.

Tramadol
- Hipotonia ortostatyczna, bradykardia, zapaść.
- Obserwacje dokonane po wprowadzeniu do obrotu tramadolu wykazały rzadkie przypadki jego wpływu na działanie warfaryny, w tym na wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki: reakcje alergiczne z objawami ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja.
- Rzadkie przypadki: zmiany apetytu, osłabienie mięśni szkieletowych i depresja oddechowa.
- Po podaniu tramadolu mogą pojawić się zaburzenia psychiczne, które różnią się nasileniem i rodzajem u poszczególnych osób. Obejmują one zmiany nastroju (zazwyczaj euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie nasilenie) i zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych.
- Obserwowano nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Tramadol może powodować hipoglikemię.
- Mogą pojawić się następujące objawy zespołu odstawiennego, podobne do objawów występujących po odstawieniu opioidów: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Inne objawy, które występowały bardzo rzadko po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodorku obejmują: ataki paniki, nasilony lęk, halucynacje, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol
- Paracetamol rzadko wywołuje działania niepożądane; może jednak wystąpić nadwrażliwość z wysypką skórną. Istnieją doniesienia o powikłaniach hematologicznych w tym trombocytopenii i agranulocytozie, ale nie musiały one być powiązane przyczynowo ze stosowaniem paracetamolu.
- Są doniesienia o rzadko występujących przypadkach ciężkich reakcji skórnych.
- Dostępnych jest kilka doniesień sugerujących, że paracetamol podawany łącznie z warfaryną lub lekami z grupy kumaryn może powodować hipoprotrombinemię. 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

Tramapar Forte jest produktem złożonym z dwóch substancji czynnych.
W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznością tramadolu, paracetamolu lub obu tych substancji czynnych jednocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu
Zasadniczo przy zatruciu tramadolem oczekuje się wystąpienia objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych analgetyków o działaniu ośrodkowym (opioidy). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości

prowadzące nawet do śpiączki, drgawki oraz depresję oddechową mogącą prowadzić do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu
Przedawkowanie ma szczególne znaczenie w przypadku dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin to bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się od 12 do 48 godzin po przyjęciu produktu leczniczego. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia może dojść do niewydolności wątroby, prowadząc do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych może rozwinąć się nawet przy braku wykładników ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki. Uszkodzenie wątroby może wystąpić u osób dorosłych po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5-10 g lub więcej. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle dostatecznie wiązanego przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkankami wątroby.

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Pomoc doraźna po przedawkowaniu
- Przetransportować pacjenta natychmiast do specjalistycznego oddziału.
- Utrzymywać czynność układu krążenia i oddechowego.
- Przed rozpoczęciem leczenia możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu należy pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia osoczowego stężenia paracetamolu i tramadolu oraz wykonania testów wątrobowych.
- Próby wątrobowe należy wykonać wyjściowo (przy stwierdzeniu przedawkowania) i następnie powtarzać co 24 godziny. Zwykle obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), które normalizuje się po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek, prowokując u pacjenta wymioty (jeśli jest przytomny) poprzez drażnienie gardła lub wykonując płukanie żołądka.
- Należy wdrożyć środki podtrzymujące, takie jak utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; należy podać nalokson w celu odwrócenia depresji oddechowej; drgawki można opanować podając diazepam.
- Tramadol w znikomym stopniu jest eliminowany z surowicy na drodze hemodializy lub hemofiltracji. Z tego względu leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Tramapar Forte za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednią metodą detoksykacji.

W leczeniu przedawkowania paracetamolu kluczowe znaczenie ma natychmiastowe wdrożenie leczenia. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjentów należy skierować pilnie do szpitala celem objęcia ich natychmiastową opieką medyczną. Każdą osobę dorosłą lub nastoletnią, która przyjęła paracetamol w dawce około 7,5 g lub więcej w ciągu ostatnich 4 godzin lub dziecko, które przyjęło ≥150 mg/kg mc. paracetamolu w ciągu ostatnich 4 godzin, należy poddać płukaniu żołądka. Stężenia paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie co najmniej 4 godzin od przedawkowania, aby możliwe było dokonanie oceny ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby (na podstawie nomogramu przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylne podanie N-acetylocysteiny (NAC), które mogą mieć korzystny wpływ w okresie do 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylne podanie NAC przynosi najlepsze efekty, gdy zostanie rozpoczęte w ciągu 8 godzin od przedawkowania. N-acetylocysteinę należy nadal podawać, jeśli czas od przedawkowania do wystąpienia objawów przekracza 8 godzin i kontynuować przez cały okres leczenia. Leczenie NAC należy rozpocząć natychmiast, gdy podejrzewa się znaczne przedawkowanie. Dostępne muszą być ogólne środki podtrzymujące.

Niezależnie od zgłaszanej ilości przyjętego paracetamolu, odtrutkę dla paracetamolu w postaci NAC, należy podawać doustnie lub dożylnie najszybciej jak to możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy, tramadol, produkty złożone,
kod ATC: N02AJ13

Analgetyki
Tramadol jest analgetykiem opioidowym, który działa na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ, δ i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ. Inne mechanizmy, które przyczyniają się do działania przeciwbólowego, to hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach i nasilenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie powoduje depresji oddechowej. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Działanie na układ krążenia jest zasadniczo niewielkie. Siła działania tramadolu równa jest jednej dziesiątej do jednej szóstej siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznany i może obejmować działania ośrodkowe i obwodowe.

Według drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, Tramapar Forte należy do leków przeciwbólowych II stopnia i powinien być właściwie stosowany przez lekarzy.

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 złożony zawierający paracetamol i tramadol, 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 szybko i prawie całkowicie wchłania się po podaniu doustnym. Średnia całkowita biodostępność pojedynczej dawki 100 mg wynosi około 75%. Po podaniu wielokrotnym biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej produktu leczniczego Tramapar Forte na czczo, maksymalne stężenie tramadolu w osoczu (296 ± 61 ng/ml) występowało po 5 godzinach a średni okres półtrwania ($t_{1/2z}$) wynosił 6,8 godziny.

Po doustnym podaniu produktu złożonego zawierającego paracetamol i tramadol paracetamol wchłania się prawie całkowicie. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi w ciągu l 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 produkt może być stosowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja
Tramadol ma wysokie powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta}$=203 ± 40 l). Wiązanie z białkami osocza wynosi około 20%.

Paracetamol podlega szerokiej dystrybucji w większości tkanek organizmu z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Względnie niewielka część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Tramadol podlega intensywnemu metabolizmowi po podaniu doustnym. Około 30% przyjętej dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, podczas gdy 60% przyjętej dawki wydalane jest w postaci metabolitów.
Tramadol metabolizowany jest na drodze O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i poprzez *N*-demetylację (katalizowaną przez CYP3A) do metabolitu M2. M1 podlega dalszemu metabolizmowi na drodze N-demetylacji i sprzężenia z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w osoczu metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje właściwości przeciwbólowe silniejsze niż lek macierzysty. Stężenia w surowicy metabolitu M1 są kilkakrotnie niższe niż tramadolu a jego udział w działaniu klinicznym raczej nie ulega zmianie przy wielokrotnym dawkowaniu.
Paracetamol jest przede wszystkim metabolizowany w wątrobie na drodze dwóch głównych szlaków metabolicznych: glukuronizacji i siarkowania. Ostatni szlak może ulegać szybkiemu wysyceniu przy dawkach przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka frakcja (poniżej 4%) metabolizowana jest przez cytochrom P450 do aktywnej formy przejściowej (N-acetylobenzochinonoiminy), która w normalnych warunkach stosowania jest szybko usuwana poprzez zredukowany glutation i wydalana z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Jednakże przy masywnym przedawkowaniu ilość tego metabolitu rośnie.

Eliminacja
Tramadol i jego metabolity eliminowane są głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu u osób dorosłych wynosi około 2 do 3 godzin. Okres półtrwania paracetamolu jest krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol usuwany jest głównie przez zależne od dawki tworzenie sprzężonych pochodnych glukuronianowych i siarczanowych. Niecałe 9% paracetamolu wydala się z moczem w niezmienionej postaci. W niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych produktu złożonego (tramadol i paracetamol) mających na celu ocenę jego rakotwórczości, mutagenności oraz wpływu na płodność.
U potomstwa szczurów, którym doustnie podawano produkt tramadolu z paracetamolem nie obserwowano działania teratogennego.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód złożonego produktu tramadolu z paracetamolem u szczurów, którym podano dawkę działającą toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg tramadolu/paracetamolu), czyli 8,3 razy większą niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u człowieka. Po zastosowaniu tej dawki nie stwierdzono działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem ilości nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki, powodujące mniej nasiloną toksyczność u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadolu/paracetamolu) nie wpływały szkodliwie na zarodek ani płód.

Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały ryzyka genotoksyczności tramadolu u ludzi.

W badaniach karcynogenności nie wykazano ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u ludzi.

Badania na zwierzętach, którym podawano tramadol, wykazały występowanie przy bardzo wysokich dawkach wpływu na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków, związaną z toksycznym działaniem na matkę. Nie stwierdzono wpływu na płodność i rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność szczurów, którym podano doustnie tramadol w dawkach do 50 mg/kg mc. u samców i do 75 mg/kg mc. u samic.

Obszerne badania wykazały, że paracetamol w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych) nie powodował istotnego ryzyka genotoksyczności.

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały dowodów na istotne działanie rakotwórcze paracetamolu przy dawkach nietoksycznych dla wątroby.

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie w stosowaniu u ludzi nie wykazały dotychczas istnienia żadnego toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza, proszek
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka:
Opadry Yellow YS-1-6382G:
Hypromeloza 3 cP
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Polisorbat 80
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10, 20, 30, 60 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
tel.: 24 357 44 44
fax: 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22834

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2021 r.