

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*) i 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Jasnożółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „I 03” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Rozmiar tabletki to około 15,5 mm x 6,35 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tramofen jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Stosowanie produktu leczniczego zawierającego tramadol z paracetamolem należy ograniczyć do pacjentów, u których jako leczenie umiarkowanego do ciężkiego bólu rozważa się jednoczesne stosowanie tramadolu i paracetamolu (patrz także punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza):

Stosowanie produktu leczniczego Tramofen należy ograniczyć do pacjentów, u których jako leczenie umiarkowanego do ciężkiego bólu rozważa się jednoczesne stosowanie tramadolu i paracetamolu.

Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Zaleca się rozpocząć leczenie od 2 tabletek produktu Tramofen. W razie konieczności stosowania dodatkowych dawek produktu, dawka dobową nie powinna przekraczać 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu).

Przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami nie powinna być krótsza niż 6 godzin.

W żadnym przypadku nie należy stosować produktu leczniczego Tramofen dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także punkt 4.4, Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności). Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, niezbędne jest jego długotrwałe stosowanie, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (jeżeli jest możliwe, również w okresie przerw w stosowaniu), w celu weryfikacji konieczności dalszego stosowania.

Dzieci:

U dzieci w wieku poniżej 12 lat nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Tramofen. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Można stosować zwykle zalecaną dawkę, jednak należy wziąć pod uwagę, że u ochotników w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania w fazie eliminacji tramadolu był wydłużony o 17% po podaniu doustnym. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych zaleca się, aby przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami nie była krótsza niż 6 godzin ze względu na zawartość tramadolu w produkcie.

Niewydolność nerek:

Ze względu na zawartość tramadolu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramofen u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 10 i 30 ml/min) powinno się wydłużyć odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi dawkami do 12 godzin. Ponieważ na drodze hemodializy lub hemofiltracji tramadol jest usuwany bardzo powoli, podanie po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego nie jest konieczne.

Niewydolność wątroby:

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Tramofen (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki trzeba połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Tabletek nie wolno dzielić ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tramadolu chlorowodorek, paracetamol 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 produktu leczniczego Tramofen u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub w okresie dwóch tygodni od przerywania ich stosowania (patrz punkt 4.5, Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji);
- ciężka niewydolność wątroby;
- padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- U pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat nie należy stosować dawki większej niż 8 tabletek produktu Tramofen na dobę. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania należy poinstruować pacjentów, aby nie przekraczali oni maksymalnej zalecanej dawki i nie przyjmowali jednocześnie produktów leczniczych (w tym wydawanych bez recepty) zawierających paracetamol lub tramadolu chlorowodorek bez konsultacji z lekarzem.
- Nie zaleca się stosowania produktu Tramofen u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- Nie należy stosować produktu Tramofen u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). Zagrożenie przedawkowaniem paracetamolem jest większe u pacjentów

- z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez cech marskości. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy wnikliwie rozważyć wydłużenie czasu pomiędzy dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu Tramofen u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.
 - Tramadol nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów. Mimo że tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi ich objawów z odstawienia morfiny.
 - U pacjentów leczonych tramadolem, podatnych na wystąpienie drgawek lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, leki przeciwbólowe działające ośrodkowo lub leki znieczulające miejscowo, obserwowano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką lub pacjenci podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem Tramofen wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Odnotowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Ryzyko to może się zwiększyć, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną, górną granicę dawki.
 - Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistycznym – antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5, Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tramofen z lekami uspokajającymi takimi jak benzodiazepiny lub podobnymi lekami może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi należy stosować u pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Tramofen jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy przepisać leki w najmniejszych skutecznych dawkach oraz na możliwie najkrótszy czas jednoczesnego stosowania. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe depresji oddechowej oraz uspokojenia. W związku z tym zdecydowanie zaleca się, by informować pacjentów i ich otoczenie, aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Należy regularnie sprawdzać 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. Tramofen 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.

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

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby

Objawy reakcji odstawiennych, podobne do objawów po odstawieniu opiatów, mogą pojawić się nawet podczas stosowania dawek leczniczych oraz w trakcie leczenia krótkotrwałego (patrz punkt 4.8). Reakcji odstawiennych można uniknąć poprzez stopniowe zmniejszanie dawek podczas kończenia terapii, zwłaszcza jeśli stosowano lek przez długi czas. Rzadko opisywano 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.

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:

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

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu usmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

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

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 oraz 4.9).

Jeśli jednocześnie przyjmowanie innych leków o działaniu serotonergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Odstawienie leków serotonergicznymi zwykle przynosi szybką poprawę.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 przypominającego 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.

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 obsługiwanie 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.

Należy zachować ostrożność:

- Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i innych leków serotonergicznymi, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), 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).

- podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z innymi pochodnymi opioidowymi (w tym leki przeciwkaszlowe i leki stosowane w leczeniu uzależnienia, takie jak benzodiazepiny i barbiturany). Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które po przedawkowaniu może powodować zgon.
- podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak inne pochodne opioidów (w tym produkty lecznicze hamujące kaszel i stosowane w leczeniu substytucyjnym), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwlękowe, nasenne, przeciwdepresyjne wykazujące działanie sedatywne, leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, talidomid i baklofen.

Leki te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Ich wpływ na zdolność koncentracji może być niebezpieczny w przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na opisywane zwiększenie wskaźnika INR podczas jednoczesnego stosowania produktu Tramofen i produktów leczniczych takich jak warfaryna uzasadnione jest okresowe oznaczanie czasu protrombinowego.

- Innych leków hamujących CYP3A4, jak ketokonazol i erytromycyna – mogą one hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie jego czynnej O-demetylopochoďnej. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest zbadane.
- Leki obniżające próg drgawkowy takie, jak: bupropion, leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki. Równoczesne stosowanie tramadolu z tymi lekami może zwiększyć ryzyko drgawek. Metoklopramid lub domperidon mogą przyspieszać, a kolestyramina może opóźnić wchłanianie paracetamolu.
- W ograniczonej liczbie badań, dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃ – ondansetronu, wykazano zwiększenie zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub podobne leki:

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania powinien być ograniczony (patrz punkt 4.4.).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

- Dane dotyczące paracetamolu:

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

- Dane dotyczące tramadolu:

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu w okresie ciąży nie należy stosować u kobiet w ciąży. Tramadol stosowany w okresie przed- i okołoporodowym 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 w wyniku uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ Tramafen jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

- Dane dotyczące paracetamolu:

Paracetamol przenika do mleka kobiecego w ilościach nieistotnych klinicznie. W dostępnych publikacjach nie stwierdza się przeciwwskazań do karmienia piersią w przypadku stosowania przez kobiety karmiące produktów zawierających wyłącznie paracetamol.

- Dane dotyczące tramadolu:

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

Płodność

Doświadczenie po wprowadzeniu tramadolu do obrotu nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków związanych z jego wpływem na płodność.

Badania na zwierzętach również nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków związanych z wpływem tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność połączenia tramadolu z paracetamolem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Zaburzenia sercowo i naczyniowe:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego:

- Bardzo często ($\geq 1/10$): zawroty głowy, senność.
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bóle głowy, drżenie.
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): mimowolne skurcze mięśni, parestezje, szumy uszne.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): ataksja, drgawki, omdlenie, zaburzenia mowy.

Zaburzenia psychiczne:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): splątanie, zmienność nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu.
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): depresja, omamy, koszmary senne, amnezja.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): uzależnienie od leku.

Działanie niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

- Bardzo rzadko (<1/10 000): nadużywanie.

Zaburzenia widzenia:

- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zamazane widzenie, zwężenie źrenicy, rozszerzenie źrenic.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): duszność.
- Nieznana: czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit:

- Bardzo często ($\geq 1/10$): nudności.
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, wzdęcia.
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zaburzenia połykania, smoliste stolce.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $1/100$): zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): pocenie, świąd.
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): białkomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): dreszcze, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Nieznana: hipoglikemia.

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

Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol).
- Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano rzadkie przypadki wystąpienia działania podobnego do występującego po przyjęciu warfaryny, włącznie z wydłużeniem czasu protrombinowego.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): reakcje nadwrażliwości ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) zmiany apetytu, osłabienia mięśni szkieletowych oraz zahamowania oddychania.
- Zaburzenia psychiczne, które mogą wystąpić po podaniu tramadolu, różniące się międzyosobniczo co do nasilenia i rodzaju (zależne od osoby i czasu trwania leczenia), takie jak: zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów (np. zaburzenia w podejmowaniu decyzji i postrzeganiu).
- Nasilenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Objawy reakcji z odstawienia, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, takie jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych

występujących po nagłym odstawieniu tramadolu chlorowodoru należą: napady paniki, nasilony niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

- Częstość nieznana: zespół serotoninowy.

Paracetamol

- Działania niepożądane po zastosowaniu paracetamolu są rzadkie, lecz może wystąpić nadwrażliwość włącznie z wysypką skórą.
Opisywano zaburzenia składu krwi obwodowej włącznie z trombocytopenią i agranulocytozą, lecz bez udowodnionego związku przyczynowego ze stosowaniem paracetamolu.
- 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.
- Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Tramofen jest produktem leczniczym złożonym. W przypadku przedawkowania, objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wynikać z działania toksycznego tramadolu lub paracetamolu, lub obu składników równocześnie.

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, zapach sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu.

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie w szczególności dotyczy małych dzieci. Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin są: błądź, nudności, wymioty, brak łaknienia i bóle brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się od 12 do 48 godzin po spożyciu leku. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkich przypadkach niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików 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 wiązane przez glutation) zostają nieodwracalnie związane z tkanką wątroby.

Postępowanie po przedawkowaniu:

- Należy natychmiast umieścić pacjenta w oddziale specjalistycznym.
- Należy podtrzymywać czynność układu krążenia i oddychania.
- Przed rozpoczęciem leczenia, należy możliwie szybko pobrać krew w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w surowicy krwi i wykonania prób wątrobowych.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku leczenia i powtarzać oznaczanie co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Należy opróżnić żołądek, wywołując wymioty (u pacjenta, który jest przytomny) poprzez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy podtrzymywać podstawowe czynności życiowe, jak utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia. W przypadku zahamowania oddychania należy zastosować nalokson. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam.
- Tramadol w minimalnym stopniu jest eliminowany z surowicy metodą hemodializy i hemofiltracji. Dlatego zabiegi te nie są odpowiednim postępowaniem w leczeniu przedawkowania produktu Tramofen.

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 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. 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, odtrutkę, czyli N-acetylocysteinę, należy podać doustnie lub dożylnie tak szybko jak tylko możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Tramadol i paracetamol
kod ATC: N02AJ13.

LEK PRZECIWBÓLOWY

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, nioselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy składające się na jego działanie przeciwbólowe, to hamowanie neuronalnego wychwytu 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.

Tramofen 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 tramadolu z paracetamolem (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 osiągnięte odpowiednio po 1,8 h (+/-tramadol) i 0,9 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) 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 zawierający tramadol i paracetamol, 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%. Po powtórzeniu dawek biodostępność zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym produktu zawierającego tramadol z paracetamolem, paracetamol wchłaniany jest szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi w ciągu 1 godziny i czas ten nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Posiłek nie ma znaczącego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy ani zakres wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu i dlatego produkt leczniczy Tramofen może być stosowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja

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. 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-benzochinoiminy), 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 produktu złożonego (tramadol z paracetamolem) na zwierzętach, które mogłyby określić jego działanie rakotwórcze, mutagenne czy wpływ na płodność.

U szczurów, którym podawano doustnie produkt złożony tramadol z paracetamolem nie obserwowano żadnego związanego z produktem 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 działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.

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

W badaniach na zwierzętach z użyciem bardzo dużych dawek tramadolu 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 wpływu na płodność po doustnym podaniu tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców szczurów i 75 mg/kg u samic szczurów.***

Szeroko zakrojone 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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana
Sproszkowana celuloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E172)
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu Tramofen pakowane są w białe nieprzezroczyste blistry PVC/PVdC-Aluminium lub białe nieprzezroczyste blistry PVC/PVdC- z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci z PVC-Aluminium i w biały nieprzezroczysty pojemnik HDPE z polipropylenowym zamknięciem.

Wielkości opakowań:

Blister: 10, 20, 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych
Pojemnik HDPE: 30, 250 i 1000 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

30/08/2021