CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 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

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane koloru jasnożółtego, podłużne.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tramapar jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Produkt leczniczy Tramapar powinien być stosowany u pacjentów, u których leczenie umiarkowanego lub silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)
Produkt leczniczy Tramapar powinien być stosowany u pacjentów, u których leczenie umiarkowanego lub silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem.

Dawkę należy ustalić w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu leczniczego Tramapar. W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż sześć godzin.

Produktu leczniczego Tramapar w żadnym przypadku nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość choroby, niezbędne jest wielokrotne lub długotrwałe stosowanie produktu, należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), dla oceny konieczności dalszego stosowania produktu leczniczego Tramapar.

Dzieci
Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tramapar u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku
Można stosować zwykle zalecane dawki, chociaż należy mieć na uwadze, że u ochotników w wieku powyżej 75 lat, okres półtrwania tramadolu zwiększył się po podaniu doustnym o 17%. Ze względu na zawartość tramadolu, u pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaleca się, aby najkrótszy odstęp czasu pomiędzy kolejnymi dawkami wynosił co najmniej 6 godzin.

Niewydolność nerek
Ze względu na obecność tramadolu, stosowanie produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 mL/min) jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 30 mL/min) odstępy między kolejnymi dawkami należy wydłużyć do 12 godzin. Ponieważ tramadol jest usuwany z organizmu drogą hemodializy lub hemofiltracji bardzo powoli, stosowanie leku po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego zazwyczaj nie jest konieczne.

Niewydolność wątroby
Nie należy stosować produktu leczniczegoTramapar u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki należy połknąć w całości popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy rozkruszać ani rozgryzać.

Cele leczenia i przerwanie stosowania
Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tramapar należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawek w razie konieczności. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio utrzymywać bólu pod kontrolą, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne (tramadolu chlorowodorek, paracetamol) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Produktu leczniczego Tramapar nie należy podawać pacjentom, którzy przyjmują inhibitory monoaminooksydazy lub przed upływem 14 dni od ich odstawienia (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Niepoddająca się leczeniu padaczka (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek produktu leczniczego Tramapar na dobę. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania należy ostrzec pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali

jednocześnie innych leków zawierających paracetamol (w tym leków dostępnych bez recepty) lub chlorowodorku tramadolu bez zaleceń lekarza.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczegoTramapar u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 mL/min).
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Tramapar (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest wyższe u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby (bez towarzyszącej marskości). W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć wydłużenie czasu pomiędzy dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramapar w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów. Mimo, że tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi on objawów 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, neuroleptyki, leki przeciwbólowe działające ośrodkowo lub leki znieczulające miejscowo, obserwowano występowanie drgawek. Pacjenci z padaczką lub pacjenci podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni produktem leczniczym Tramapar wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Odnotowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Ryzyko to może się zwiększać, gdy dawki tramadolu przekraczają zalecaną, górną granicę dawki.
- Równoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

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

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

Populacja	Częstość występowania, %
Afrykańska/Etiopska	29 %
Afroamerykańska	3,4 % to 6,5 %
Azjatycka	1,2 % to 2 %
Kaukaska	3,6 % to 6,5 %
Grecka	6,0 %
Węgierska	1,9 %
Północnoeuropejska	1 % to 2 %

Środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produkt leczniczy Tramapar należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, pacjentów podatnych na wystąpienie drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niewyjaśnionej etiologii, ośrodkowymi lub obwodowymi zaburzeniami oddychania lub ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.
- Przedawkowanie paracetamolu może, u niektórych pacjentów powodować toksyczne uszkodzenie wątroby.

- Tramadol stosowany w dawkach terapeutycznych może wywołać objawy odstawienne. Odnotowano rzadkie przypadki uzależnienia i nadużywania leku (patrz punkt 4.8).
- Mogą wystąpić objawy z odstawienia, podobne do objawów obserwowanych po odstawieniu opiatów (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.
- Produkt zawiera substancje pomocnicze, które mogą wywoływać działania niepożądane.
- Produkt leczniczy Tramapar zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce powlekanej, co oznacza, że można go uznać za „wolny od sodu".

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.

Tolerancja i zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak produkt leczniczy Tramapar, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramapar może prowadzić do wystąpienia OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Tramapar może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów z obecnością w wywiadzie – osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) – zaburzeń spowodowanych zażywaniem substancji (łącznie z chorobą alkoholową), u osób aktualnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie (np. głęboka depresja, lęk i zaburzenia osobowości). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Tramapar należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. W razie wystąpienia tych objawów, należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem. Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Zespół serotoninowy
U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego - stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).
Jeśli jednoczesne przyjmowanie z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.
Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.
Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Zazwyczaj odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. alkoholizm w fazie przewlekłej), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu 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).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązanie z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane z:

- Nieselektywnymi inhibitorami MAO
  Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenia, splątanie, a nawet śpiączka.
- Selektywnymi inhibitorami MAO typu A
  Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.
  Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenia, splątanie, a nawet śpiączka.
- Selektywnymi inhibitorami MAO typu B
  Ośrodkowe objawy pobudzenia przypominające zespół serotoninowy: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenia, splątanie, a nawet śpiączka.
  W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów MAO, konieczna jest dwutygodniowa przerwa przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Jednoczesne stosowanie niezalecane:

- Alkohol
  Alkohol nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych.
  Obniżona szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwania maszyn.
  Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.
- Karbamazepina i inne induktory enzymów
  Ryzyko osłabienia siły i czasu działania spowodowane zmniejszeniem stężenia tramadolu w osoczu.
- Opioidy o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
  Osłabienie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów oraz ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- W pojedynczych przypadkach podczas jednoczesnego stosowania tramadolu w połączeniu z innymi substancjami o działaniu serotoninergicznym takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i tryptany, obserwowano zespół serotoninowy. Do

objawów zespołu serotoninowego należą: splątanie, pobudzenie, gorączka, potliwość, ataksja, hiperrefleksja, drgawki kloniczne mięśni i biegunka.

- Inne opioidy (w tym leki przeciwkaszlowe i produkty stosowane w leczeniu uzależnienia), benzodiazepiny i barbiturany. Zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.

- Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy takie jak inne opioidy (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwlękowe, nasenne, uspokajające leki przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe leki uspokajające, neuroleptyki, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, talidomid i baklofen. Te produkty lecznicze mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na szybkość reakcji może zwiększać zagrożenie związane z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tramapar i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.

- Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tramapar z lekami z grupy warfaryny należy okresowo kontrolować czas protrombinowy, w związku z doniesieniami o zwiększeniu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

- Inne inhibitory cytochromu CYP3A4 takie, jak ketokonazol i erytromycyna, które mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) jak również jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie było badane.

- 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 domperydon mogą przyspieszać, a cholestyramina może opóźniać 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Ponieważ produkt leczniczy Tramapar jest lekiem złożonym zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, w tym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

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

Dane dotyczące tramadolu
Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet ciężarnych, tramadol nie powinien być stosowany w okresie ciąży. Tramadol stosowany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływa na kurczliwość mięśnia macicy, natomiast może powodować zmiany częstości oddechów u noworodka, zwykle klinicznie nieistotne. Długotrwałe leczenie w okresie ciąży może spowodować objawy z odstawienia u noworodka po urodzeniu, wynikające z uzależnienia.

Karmienie piersią
Ponieważ produkt leczniczy Tramapar jest lekiem złożonym, zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, w tym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. 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.

Dane dotyczące paracetamolu
Paracetamol przenika do mleka matki, ale w ilościach nieistotnych klinicznie. 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 niewielkich ilościach do mleka matki. Niemowlę może spożyć około 0,1% dawki przyjętej przez matkę. Tramadol nie powinien być stosowany w okresie 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

Produkt leczniczy Tramapar może powodować senność, co może wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.
Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia psychiczne		splątanie, zmienność nastrojów (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu	depresja, omamy, koszmary senne, utrata pamięci	majaczenie, uzależnienie od leku		
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	ból głowy, drżenia	mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia czucia, szumy uszne	ataksja, drgawki		Zespół serotoninowy
Zaburzenia oka				nieostre widzenie, zwężenie źrenic, rozszerzenie źrenic		
Zaburzenia serca i naczyń			nadciśnienie tętnicze, kołatanie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia	zaburzenia przełykania, smoliste stolce			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		potliwość, świąd	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia w oddawaniu moczu (bolesne oddawanie moczu lub zatrzymanie moczu)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			dreszcze, uderzenia gorąca, bóle w klatce piersiowej			
Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu					nadużywanie	

Uzależnienie od leków
Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramapar, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Mimo, iż w czasie badań klinicznych nie obserwowano niżej wymienionych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu, nie można wykluczyć ich wystąpienia:

Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu wykazują możliwość zmiany działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki (≥1/10000 do <1/1000): reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadkie przypadki (≥1/10000 do <1/1000): zmiany łaknienia, osłabienie mięśni i zaburzenia oddychania.
- Po podaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne różniące się międzyosobniczo, co do nasilenia i rodzaju (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia) takie jak zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i sensorycznych (np. trudności w podejmowaniu decyzji i zaburzenia postrzegania).
- Obserwowano przypadki nasilenia astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
- Objawy zespołu z odstawienia, podobne do występujących po odstawieniu opiatów, jak pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie ruchowe, drżenie i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Inne objawy rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu chlorowodorku tramadolu to: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol

- Działania niepożądane po przyjęciu paracetamolu są rzadkie, jednak mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości takie jak wysypka skórna. Istnieją doniesienia o hematologicznych działaniach niepożądanych takich jak trombocytopenia i agranulocytoza, które jednak nie musiały być przyczynowo związane z przyjmowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy warfaryny. W innych badaniach czas protrombinowy nie ulegał zmianie.
- Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową - U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

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 181 C
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

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Produkt leczniczy Tramapar jest lekiem złożonym. W przypadku przedawkowania objawy mogą wynikać z zatrucia tramadolem, paracetamolem lub obydwoma tymi składnikami leku jednocześnie.

Objawy przedawkowania tramadolu

Po przedawkowaniu tramadolu, należy się spodziewać objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych ośrodkowo działających środków przeciwbólowych (opioidów). Obejmują one w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki i zahamowanie ośrodka oddechowego, co może prowadzić do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie jest szczególnie groźne w przypadku małych dzieci. Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin są: bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu leku. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ostrego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Może wystąpić ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka kanalików nerkowych, nawet jeśli nie doszło do ciężkiego uszkodzenia wątroby. Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

U osób dorosłych, które przyjęły 7,5 - 10 g lub więcej paracetamolu istnieje możliwość uszkodzenia wątroby. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle w dostateczny sposób wiązanego przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) wiążą się nieodwracalnie z tkankami wątrobowymi.

Postępowanie w nagłych przypadkach

- Pacjenta należy natychmiast umieścić na oddziale specjalistycznym.
- Podtrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy możliwie jak najszybciej po przedawkowaniu pobrać krew w celu oznaczenia stężeń paracetamolu i tramadolu w osoczu i wykonania prób wątrobowych.
- Próby wątrobowe należy powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, ALAT), a wartości powracają do prawidłowych po jednym lub dwóch tygodniach.
- Opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) lub płukanie żołądka.
- Należy prowadzić działania podtrzymujące takie jak zachowanie drożności dróg oddechowych i czynności układu krążenia; w celu odwrócenia depresji ośrodka oddechowego należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepamu.
- Tramadol jest w znikomym stopniu eliminowany z osocza poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też, leczenie ostrego przedawkowania produktu leczniczego Tramapar za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest celowe.

Natychmiastowe leczenie jest niezwykle istotne w postępowaniu po przedawkowaniu paracetamolu. Pomimo braku znaczących wczesnych objawów, pacjentów należy natychmiast kierować do szpitala w celu podjęcia leczenia. U osób dorosłych i młodzieży, po przyjęciu 7,5 g (lub więcej) paracetamolu oraz dzieci, które przyjęły paracetamol w ilości 150 mg/kg m.c., należy wykonać płukanie żołądka, jeśli od przyjęcia leku nie upłynęło więcej niż 4 godziny. Stężenie paracetamolu we krwi należy zmierzyć po 4 godzinach od przedawkowania w celu określenia ryzyka uszkodzenia wątroby (poprzez nomogram przedawkowania paracetamolu). Konieczne może być doustne podanie metioniny lub dożylne podanie N-acetylocysteiny (NAC), która może mieć korzystne działanie do 48 godzin po przedawkowaniu. Podanie dożylnie N-acetylocysteiny jest najbardziej skuteczne w ciągu 8 godzin od przedawkowania. Niemniej jednak, N-acetylocysteinę należy podać również, jeśli minęło więcej niż osiem godzin i kontynuować w całym cyklu leczenia. Leczenie N-acetylocysteiną należy rozpocząć natychmiast, jeśli podejrzewa się znaczne przedawkowanie. Muszą być dostępne ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe.

Bez względu na ilość przyjętego paracetamolu, odtrutkę w postaci N-acetylocysteiny należy podać doustnie lub dożylnie, możliwie jak najszybciej, w ciągu 8 godzin od zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Leki przeciwbólowe

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest niewybiórczo działającym agonistą receptorów opioidowych μ, δ, i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ. Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Uważa się, że siła działania tramadolu równa jest 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest stosowany w postaci racemicznej, a postacie [-] i [+] tramadolu i jego metabolit M1 są wykrywane we krwi. Mimo, że tramadol wchłaniany jest szybko po przyjęciu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym, doustnym przyjęciu jednej tabletki produktu leczniczego Tramapar (37,5 mg tramadolu + 325 mg paracetamolu), maksymalne stężenia w surowicy krwi wynoszą 64,3/55,5 ng/mL [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 μg/mL (paracetamol) i są osiągane odpowiednio po 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszą 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Podczas badań farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, po pojedynczym i wielokrotnym podaniu doustnym produktu złożonego tramadolu i paracetamolu, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów kinetycznych żadnego ze składników czynnych w stosunku do parametrów zaobserwowanych po podaniu każdego z tych składników osobno.

Wchłanianie

Tramadol w postaci racemicznej jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność pojedynczej dawki doustnej 100 mg wynosi około 75%. Podczas podawania wielokrotnego biodostępność zwiększa się i osiąga około 90%.

Po doustnym podaniu produktu, paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny. Nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem.

Doustne stosowanie produktu tramadol/paracetamol z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie w surowicy czy szybkość wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu, dlatego też produkt może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Paracetamol ulega rozległej dystrybucji do większości tkanek poza tkanką tłuszczową. Pozorna objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 0,9 l/kg. Względnie mała część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Tramadol jest szybko metabolizowany po podaniu doustnym. Około 30% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, natomiast 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Tramadol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wyniku O-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i N-demetylacji (katalizatorem jest enzym CYP3A) do metabolitu M2. Następnie metabolit M1 ulega dalszym przemianom poprzez N-demetylację i sprzężenie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje silniejsze właściwości przeciwbólowe niż związek macierzysty. Stężenia M1 w osoczu są kilkakrotnie niższe niż tramadolu i istnieje małe prawdopodobieństwo, aby jego udział w działaniu klinicznym zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwu szlakach metabolicznych: sprzęganie z kwasem glukuronowym bądź siarkowym. Drugi z wymienionych mechanizmów może ulec szybkiemu wysyceniu w przypadku dawek przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P 450 do aktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoimina), który w normalnych warunkach jest szybko sprzęgany ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną i kwasem merkaptomoczowym. Jednak w przypadku znacznego przedawkowania ilość tego metabolitu wzrasta.

Wydalanie

Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. U osób dorosłych okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin. Jest on krótszy u dzieci i nieznacznie dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci glukoronidów i siarczanów, w zależności od dawki. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej. W niewydolności nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów, którym podano produkt złożony z tramadolu i paracetamolu, nie obserwowano działania teratogennego.

Wykazano, że połączenie tramadolu z paracetamolem wywierało działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód u szczurów, którym podano dawki działające toksycznie u ciężarnych samic (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód objawiało się zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem ilości nadliczbowych żeber. Dawki mniejsze, powodujące mniej nasilone działanie toksyczne

u ciężarnych samic (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

Standardowe badania mutagenności nie wykazały potencjalnego działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.
Wyniki badań dotyczących działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały, że tramadol podawany w bardzo dużych dawkach miał wpływ na rozwój narządów, proces kostnienia i śmiertelność nowo narodzonego potomstwa, oraz wywierał działanie toksyczne u samic. Płodność i rozwój potomstwa pozostawały niezaburzone. Tramadol przenika przez łożysko. Nie zaobserwowano żadnego 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 istotnego ryzyka genotoksycznego paracetamolu podawanego w dawkach terapeutycznych.

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach, którym podawano paracetamol w dawkach nietoksycznych dla wątroby nie wykazały znaczącego potencjału onkogennego paracetamolu.

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie u ludzi nie wykazały dotychczas toksycznego wpływu na układ rozrodczy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza, proszek
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Otoczka:
Opadry Yellow YS-1-6382G:
Hypromeloza
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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)
Tel.: + 48 24 357 44 44
Faks: + 48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19877

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.05.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.05.2025 r.