CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Poltram Combo, (37,5 mg + 325 mg), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku i 325 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasno żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki (o długości: 16,5 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Poltram Combo wskazany jest w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Poltram Combo jest zalecany dla dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Zastosowanie produktu leczniczego Poltram Combo należy ograniczyć do tych pacjentów z bólem o umiarkowanym i dużym nasileniu, którzy wymagają zastosowania połączenia tramadolu z paracetamolem (patrz także punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat)
Zastosowanie produktu leczniczego Poltram Combo należy ograniczyć do tych pacjentów z bólem o umiarkowanym i dużym nasileniu, którzy wymagają zastosowania połączenia tramadolu z paracetamolem.
Dawkę należy indywidualnie dostosować do nasilenia bólu i osobniczej wrażliwości pacjenta.
Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.
Początkowa zalecana dawka to 2 tabletki produktu leczniczego Poltram Combo (co odpowiada 75 mg tramadolu i 650 mg paracetamolu). W razie potrzeby można przyjąć kolejne dawki, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.
Odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być krótszy niż 6 godzin.
W żadnych okolicznościach produktu leczniczego Poltram Combo nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także punkt 4.4). Jeśli ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia niezbędne jest długotrwałe stosowanie produktu leczniczego, wówczas należy uważnie i regularnie obserwować pacjenta (z przerwami w stosowaniu, jeśli to możliwe) w celu weryfikacji konieczności dalszego jego stosowania.

Populacja pediatryczna
Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Poltram Combo u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego 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 podeszłym wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat zalecany odstęp pomiędzy podaniem dawek powinien wynosić nie mniej niż 6 godzin, ze względu na zawartość tramadolu.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) dializowani oraz z niewydolnością wątroby
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów, zależnie od ich potrzeb, należy starannie rozważyć wydłużenie odstępów między podawaniem kolejnych dawek.

Niewydolność nerek
Ze względu na zawartość tramadolu nie należy stosować produktu leczniczego Poltram Combo u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 30 ml/min), należy wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami do 12 godzin. Ponieważ na drodze hemodializy lub hemofiltracji tramadol jest usuwany bardzo powoli, podanie po dializie w celu utrzymania analgezji nie jest konieczne.

Niewydolność wątroby
U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie produktu leczniczego Poltram Combo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Nie należy tabletek łamać ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- Produktu leczniczego Poltram Combo nie należy stosować u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 2 tygodni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Padaczka oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia
- U dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej nie należy stosować dawki większej niż 8 tabletek na dobę produktu leczniczego Poltram Combo. W celu uniknięcia przypadkowego przedawkowania, pacjenta należy poinformować, aby nie przekraczał zalecanej dawki (patrz punkt 4.2) oraz nie stosował jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol (w tym sprzedawanych bez recepty) lub tramadol bez zgody lekarza.

- Nie należy stosować produktu leczniczego Poltram Combo u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).

- U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z chorobą wątroby nie spowodowaną marskością poalkoholową. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć ostrożne stosowanie, pod warunkiem wydłużenia odstępów pomiędzy poszczególnymi dawkami.

- Nie należy stosować produktu leczniczego Poltram Combo 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 odstawiennych.

- U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek lub przyjmujących jednocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy, szczególnie z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, ośrodkowo i miejscowo działające leki przeciwbólowe opisywano występowanie drgawek. Pacjenci z wyrównaną padaczką oraz osoby podatne na występowanie drgawek mogą być leczone tramadolem wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Drgawki występowały u pacjentów otrzymujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może się zwiększyć w przypadku przyjmowania dawek tramadolu większych niż zalecane.

- Nie należy stosować z opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

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

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

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.

Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.
Należy regularnie kontrolować kliniczną potrzebę stosowania leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów lub, u których w przeszłości wystąpiło uzależnienie

lekowe lub, którzy nadużywali leków, leczenie należy stosować tylko przez krótki okres czasu i pod nadzorem medycznym.

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

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

Przedawkowanie paracetamolu u niektórych osób może mieć toksyczne działanie na wątrobę.

W dawkach terapeutycznych, tramadol może powodować objawy odstawienne. Rzadko obserwowano uzależnienie lub nadużywanie (patrz punkt 4.8).

Objawy odstawienne podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, mogą wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych i krótkotrwale (patrz punkt 4.8). Objawów odstawienia można uniknąć poprzez stopniowe zmniejszanie dawki podczas odstawiania produktu, szczególnie po długotrwałym okresie leczenia.

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.

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

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

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

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci
W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania

niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzenia bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważne 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.

Poltram Combo zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za ”wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania:

- Nieselektywne inhibitory MAO

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO typu A

Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO:
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO typu B

Ośrodkowe objawy pobudzenia sugerujące wystąpienie zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, splątanie, a 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 i może zaburzać oddychanie. Wpływ na czujność i szybkość reakcji może zwiększyć niebezpieczeństwo podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepiny i innych aktywatorów enzymatycznych

Ryzyko zmniejszenia skuteczności oraz skrócenia czasu działania z powodu zmniejszenia stężenia tramadolu w osoczu.

- Opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)

Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu:

- 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 mitrazapina, może spowodować serotoninową toksyczność. Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli zaobserwowano u pacjenta jeden z poniższych zespołów objawów:

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus, z pobudzeniem lub obfitym poceniem się
- drżenie i wzmożenie odruchów
- wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała >38°C oraz indukowany lub oczny klonus.

Zaprzestanie stosowania leków serotoninergicznych zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

- Innych pochodnych opioidów (w tym leków przeciwkaszlowych i leczenia substytucyjnego), benzodiazepin i barbituranów.
  Ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, która w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.

- Innych leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki o działaniu przeciwlękowym, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.
  Leki te mogą powodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
  Wpływ na czujność i szybkość reakcji może zwiększyć niebezpieczeństwo podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

- Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub leki pochodne zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

- Ze względu na doniesienia o zwiększaniu u niektórych pacjentów wartości wskaźnika krzepnięcia krwi INR z poważnymi krwawieniami i wybroczynami, podczas jednoczesnego stosowania produktu Poltram Combo z pochodnymi kumaryny (takimi jak warfaryna) należy zachować ostrożność i jeśli wskazane regularnie kontrolować czas protrombinowy.

- Innych leków 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. Brak badań dotyczących znaczenia klinicznego tych interakcji.

- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

- Szybkość wchłaniania paracetamolu może być zwiększana przez metoklopramid lub domperidon a zmniejszana przez cholestyraminę.

- W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego zastosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT3 - ondansetronu, wykazano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ Poltram Combo jest połączeniem substancji czynnych, w tym tramadolu, nie należy go stosować w okresie ciąży.

- Dane dotyczące paracetamolu

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

- Dane dotyczące tramadolu

Tramadolu nie wolno stosować w okresie ciąży, ze względu na brak wystarczających dowodów na bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży. Tramadol podawany przed lub podczas porodu nie hamuje czynności skurczowej macicy. U noworodków może powodować zmiany częstości oddechów, co zwykle nie ma klinicznego znaczenia. Powtarzane podawanie tramadolu podczas ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych u noworodka, wskutek uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ Poltram Combo jest połączeniem substancji czynnych, w tym tramadolu, nie należy go stosować w okresie laktacji.

- Dane dotyczące paracetamolu

Paracetamol przenika do mleka kobiet karmiących, ale w ilościach nieistotnych klinicznie.
W dostępnych publikacjach nie ma przeciwwskazań do przyjęcia przez matkę karmiącą produktów leczniczych 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 koniecznie po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

Płodność

Doświadczenie po wprowadzeniu tramadolu do obrotu nie pozwala 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 obsługiwania maszyn

Poltram Combo wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Poltram Combo może powodować senność i zawroty głowy, które mogą nasilać się w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN i alkoholem. Jeśli wystąpią te działania niepożądane, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Poniżej wymienione działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów MedDRA:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne		splątanie, zmienność	depresja, omamy,	uzależnienie	nadużywanie (w	

		nastrojów, lęk, nerwowość, euforia, zaburzenia snu	koszmary senne, niepamięć		obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu)	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	ból głowy, drżenie	mimowolne skurcze mięśni, parestezje	ataksja, drgawki, omdlenie		
Zaburzenia oka				niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne			
Zaburzenia serca			kołatania serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcie, suchość w jamie ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia	dysfagia, czarne stolce			
Badania diagnostyczne			podwyższenie aktywności aminotransferaz			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierna potliwość, świąd	reakcje skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia mikcji (zaburzenia w oddawaniu moczu i zatrzymanie moczu)			
Zaburzenia ogólne i stany w			dreszcze, ból w klatce piersiowej			

miejscu podania						

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

Tramadol:
- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść.
- Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisuje rzadkie przypadki zmian działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko: reakcje nadwrażliwości ze strony układu oddechowego (na przykład duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko: zmiany apetytu, osłabienia narządu ruchu oraz zahamowanie oddychania.
- Mogą wystąpić zaburzenia psychiczne różniące się międzyosobniczo co do nasilenia i rodzaju. Mogą to być zmiany nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle zmniejszenie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności do percepcji poznawczej i zmysłowej (np. zachowania decyzyjne, zaburzenia postrzegania).
- Zgłaszano przypadki pogorszenia astmy, jednak nie ustalono związku przyczynowego.
- Po nagłym odstawieniu mogą wystąpić objawy podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia oraz zaburzenia żołądka i jelit. Inne działania niepożądane, które w rzadkich przypadkach występowały po nagłym odstawieniu tramadolu, to: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, dzwonienie w uszach i inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Paracetamol:
- Działania niepożądane paracetamolu występują rzadko, ale mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka skórna. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych. Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń morfologii krwi, w tym trombocytopenii i agranulocytozy, które niekoniecznie mogły mieć związek ze stosowaniem paracetamolu.
- W kilku doniesieniach sugerowano możliwość wystąpienia hipoprotrombinemii podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy warfaryny. W innych badaniach nie wykazano zmian czasu protrombinowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy przedawkowania tramadolu:
Objawy zatrucia tramadolem są zasadniczo podobne do objawów zatrucia innymi analgetykami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Należą do nich: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść

krążeniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, depresja oddechowa do zatrzymania oddechu.

Objawy przedawkowania paracetamolu
Przedawkowanie zagraża szczególnie małym dzieciom. Objawy przedawkowania paracetamolu występujące w ciągu pierwszych 24 godzin to bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może wystąpić w czasie 12 do 48 godzin po przedawkowaniu. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może przejść w encefalopatię, śpiączkę i zgon. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą nabłonka kanalików nerkowych może rozwinąć się nawet wówczas, gdy nie występuje ciężkie uszkodzenie wątroby. Opisywano również występowanie zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.
Uszkodzenie wątroby jest możliwe u dorosłych, którzy zażyli 7,5 - 10 g paracetamolu lub więcej. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle odpowiednio unieczynnianego przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkanką wątrobową.

Leczenie doraźne
- Przewieźć do jednostki specjalistycznej.
- Podtrzymywać czynności oddechu i krążenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia jak najszybciej od momentu przedawkowania, pobrać próbki krwi w celu oznaczenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu krwi oraz w celu przeprowadzenia testów czynności wątroby.
- Przeprowadzić testy czynności wątroby na początku (przedawkowania) i powtarzać co 24 godziny. Zwykle obserwuje się wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), które normalizują się po 1 lub 2 tygodniach.
- Opróżnić żołądek poprzez sprowokowanie wymiotów u pacjenta (jeśli jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka.
- Stosować leczenie podtrzymujące: zachować drożność dróg oddechowych i wspomagać czynność układu krążenia; podać nalokson w celu odwrócenia depresji oddechowej; zapobiegać drgawkom przez podanie diazepamu.
- Tramadol jedynie w minimalnym stopniu jest usuwany z krwi drogą hemodializy lub hemofiltracji. Dlatego hemodializy lub hemofiltracji nie można stosować jako jedynego sposobu leczenia ostrego zatrucia tramadolem.

Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia jest szczególnie ważne w przypadku przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku znaczących wczesnych objawów, pacjenci powinni być natychmiast przewiezieni do szpitala w celu obserwacji. U wszystkich dorosłych lub młodzieży, którzy przyjęli ok. 7,5 g lub więcej paracetamolu w ciągu ostatnich 4 godzin lub dzieci, które przyjęły ≥150 mg/kg paracetamolu w ciągu ostatnich 4 godzin, należy wykonać płukanie żołądka. Stężenia paracetamolu we krwi należy oznaczyć nie później niż w ciągu 4 godzin po przedawkowaniu, aby móc ocenić ryzyko uszkodzenia wątroby (z użyciem nomogramu przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne podanie doustne metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny, które mogą mieć korzystne działanie do 48 godzin po przedawkowaniu. Rozpoczęcie podawania dożylnego N-acetylocysteiny w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu daje największe korzyści. Jednakże, N-acetylocysteina powinna być podawana nawet wówczas, gdy czas po przedawkowaniu jest dłuższy niż 8 godzin i kontynuowana przez cały okres leczenia. N-acetylocysteinę należy podawać natychmiast, gdy podejrzewa się ostre przedawkowanie. Muszą być dostępne środki do ogólnego leczenia podtrzymującego.

Niezależnie od przedstawionej ilości spożytego paracetamolu, antidotum dla paracetamolu - N-acetylocysteinę należy podawać doustnie lub dożylnie tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Tramadol jest analgetykiem o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. Jest to nieselektywny, czysty agonista receptorów opioidowych μ, δ i κ, o większym powinowactwie do receptorów μ. Inne mechanizmy, mogące zwiększać jego działanie przeciwbólowe, to zahamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek przeciwbólowych nie działa depresyjnie na układ oddechowy. Nie zaburza on również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ krążenia jest zazwyczaj minimalny. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Mechanizm działania
Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu nie jest znany i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Poltram Combo znajduje się na drugim stopniu drabiny analgetycznej WHO i powinien być używany zgodnie z zaleceniami lekarza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest podawany jako postać racemiczna, a postacie [-] 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 jednej tabletki produktu leczniczego Poltram Combo maksymalne stężenia w surowicy krwi są osiągane odpowiednio po 1,8 godz. [(+)-tramadol)/(-)-tramadol] i 0,9 godz. (paracetamol). Średnie okresy półtrwania ($t_{½}$) wynoszą: 5,1/4,7 godz. dla [(+)-tramadol)/(-)-tramadol] i 2,5 godz. dla paracetamolu.

Podczas badań właściwości farmakokinetycznych przeprowadzanych na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie produkt leczniczy zawierający tramadol / paracetamol w dawkach 37,5 mg / 325 mg, jednorazowo lub wielokrotnie, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych żadnej z substancji czynnych produktu leczniczego, w stosunku do parametrów zaobserwowanych po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Wchłanianie
Tramadol w postaci racemicznej jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność jednorazowej dawki doustnej 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Podczas podawania długotrwałego biodostępność zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym tabletki produktu leczniczego Poltram Combo, 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.

Podanie doustne produktu leczniczego Poltram Combo z pokarmem nie ma istotnego wpływu na szczytowe stężenia substancji czynnych w osoczu krwi albo stopień wchłaniania tramadolu lub paracetamolu, dlatego produkt leczniczy Poltram Combo można przyjmować niezależnie od posiłków.

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

Paracetamol jest szeroko dystrybuowany do większości tkanek organizmu, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Pozorna objętość dystrybucji wynosi ok. 0,9 l/kg. Względnie mała część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Tramadol jest w znacznym stopniu 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 przez O-demetylację (katalizowana przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 oraz N-demetylację (katalizowana przez enzym CYP3A) do metabolitu M2. Metabolit M1 jest następnie metabolizowany poprzez N-demetylację i sprzęgany z kwasem glukuronowym. Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie tramadolu. Okres półtrwania metabolitu M1 w osoczu krwi wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma właściwości przeciwbólowe, a jego siła działania jest większa niż substancji macierzystej. Stężenia metabolitu M1 w osoczu są kilka razy mniejsze niż tramadolu. Nie jest prawdopodobne, żeby po wielokrotnym podaniu udział metabolitu M1 w działaniu klinicznym produktu leczniczego zmienił się.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w dwóch szlakach metabolicznych: sprzęgania z kwasem glukuronowym i resztą kwasu siarkowego. Ten ostatni mechanizm łatwo ulega wysyceniu po podaniu dawek większych niż terapeutyczne. Niewielka frakcja (mniej niż 4%) jest metabolizowana przez cytochrom P450 do aktywnego metabolitu pośredniego (N-acetylo-p-benzochinoiminy), który w normalnych warunkach, jest szybko unieczynniany przez zredukowany glutation i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W przypadku przyjęcia dużych dawek paracetamolu ilość tego metabolitu zwiększa się.

Eliminacja
Tramadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu wynosi około 2 do 3 godzin u osób dorosłych. Jest on krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków i pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany w postaci glukuronianów i siarczanów, w zależności od dawki. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych odrębnych badań na zwierzętach połączenia tramadolu z paracetamolem, które mogłyby określić jego działanie rakotwórcze, mutagenne czy wpływ na płodność.

U potomstwa szczurów, którym podawano doustnie połączenie tramadol z paracetamolem nie obserwowano działania teratogennego, potencjalnie związanego z substancjami czynnymi.

Zaobserwowano jednak jego działanie embriotoksyczne i uszkadzające 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 uszkadzające płód, objawiało się między innymi zmniejszeniem masy ciała płodów i zwiększeniem liczby nadliczbowych żeber. Dawki mniejsze stosowane u samic szczurów (10/87 i 25/217 mg/kg mc. tramadol/paracetamol) nie wpłynęły szkodliwie na zarodek ani płód.

Wyniki standardowych badań mutagennych nie wykazały potencjalnego działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.

Wyniki badań nad działaniem rakotwórczym nie wskazują na potencjalne ryzyko tramadolu dla ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały po bardzo dużych dawkach działanie na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność okołoporodową, związaną z toksycznym działaniem na organizm matki. Wpływ na zdolność do rozrodu i rozwój potomstwa nie był zaburzony. Tramadol przechodzi przez łożysko. Nie obserwowano wpływu na płodność po podaniu doustnym tramadolu w dawkach do 50 mg/kg u samców i 75 mg/kg u samic szczurów.

Szeroko zakrojone badania wykazały brak ryzyka genotoksycznego paracetamolu w dawkach terapeutycznych (tj. nietoksycznych).

Długotrwałe badania na szczurach i myszach wykazały brak działania rakotwórczego paracetamolu podawanego w dawkach nie uszkadzających wątroby.

Badania na zwierzętach i szerokie doświadczenie u ludzi wykazały brak toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza (6 mPa·s)
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 20, 30, 60 lub 90 tabletek w blistrach PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17791

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.06.2021 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Decyzją RMS wydaną w dniu 16.06.2021 r.