

Sekcja VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie produktu leczniczego TRAMAPAR FORTE

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ból jest główną przyczyną przyjęcia na oddział ratunkowy u ponad 50% przypadków i u 30% przyjęć przez lekarzy rodzinnych. Kilka badań epidemiologicznych z różnych krajów wykazały różny stopień rozpowszechnienia przewlekłego bólu, zawarty w przedziale 12-80% populacji. W badaniu z udziałem 4 703 pacjentów zaobserwowano, że 26% populacji doświadczyło bólu w ostatnich 2 latach, przy czym odsetek ten zwiększył się do 46%, jeśli wziąć pod uwagę ostatni miesiąc. Badanie z 6 636 dziećmi, w wieku 0-18 lat wykazało, że 5 424 uczestników doświadczyło bólu w ostatnich 3 miesiącach, czyli ponad 80%. Jedna czwarta uczestników zgłosiła ból nawracający lub ciągły w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub dłużej, a około 30% tej grupy – bóle częste i intensywne. Rozpowszechnienie bólu przewlekłego jest duże. Według badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w Izraelu i Europie, szacuje się, że ból występuje u około 19% populacji. W USA około 50 milionów osób cierpi z powodu bólu przewlekłego, gdzie blisko u połowy jest on przyczyną niesprawności fizycznej. Częstość tego typu bólu narasta wraz z wiekiem i w populacji po 65. roku życia dotyczy już 80%, a po 80. roku życia sięga nawet 100%. W Polsce każdego roku 34 miliony osób cierpi z powodu bólu, z tego u 7 milionów występuje ból nawracający, przewlekły, u 43% — bóle kręgosłupa, a 30% — bóle reumatyczne.

VI.2.2. Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Produkty zawierające połączenie substancji przeciwbólowych oferują wiele korzyści, gdyż są wygodne w użyciu, skuteczniej redukują ból, ponadto efekt terapeutyczny uzyskiwany jest przy mniejszych dawkach, które mogą być niewystarczające przy stosowaniu monoterapii. Przeciwbólowe produkty kombinowane powinny wyróżniać się uzupełniającymi się mechanizmami działania oraz udowodnioną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania. Wadą takich preparatów jest mała elastyczność w dobieraniu dawek – ustalone dawki obu substancji mogą nie być idealne dla szczególnych rodzajów pacjentów i fakt, że leczenie ciągłego bólu na ogół wymaga spożycia leku kilka razy dziennie. Wytyczne poparte badaniami donoszą o potencjalnych korzyściach kombinowanych analgetyków w pewnych sytuacjach. Aktualny paradygmat oparty na wytycznych terapii przeciwbólowych zaleca stosowanie NLPZ razem z opioidami do leczenia epizodów bólu.

Badanie z udziałem 30 zdrowych ochotników 3 modeli bólu (test z zimną wodą, metoda promieniowania cieplnego, metoda BP cuff inflation) wykazało znacząco większą skuteczność połączenia tramadolu z paracetamolem (50 mg/375 mg) od połączenia paracetamolu z diklofenakiem (500 mg/50 mg) w modelu promieniowania cieplnego.

Stosowanie 2 tabletek tramadolu z paracetamolem (łączna dawka 75/650 mg) odniosło szybszy efekt terapeutyczny od stosowania samego tramadolu 75 mg, jak również dłuższy odstęp czasu między nawrotami bólu w metaanalizie 3 badań leczenia umiarkowanego do ciężkiego pooperacyjnego bólu zębów. Dodatek terapii łączonej tramadolem/paracetamolem do terapii z użyciem NLPZ skutkowało znacząco niższym średnim wynikiem natężenia bólu i istotnie wyższym codziennym średnim wynikiem oceny bólu niż dodatek placebo. Co więcej, dodatek tramadolu/paracetamolu w podwójnie ślepych badaniach u osób w wieku podeszłym (>65 lat) także wykazał znacznie większą skuteczność od placebo. 10-dniowa terapia tramadolem/paracetamolem (37,5 mg + 325 mg) przyniosła podobne rezultaty w leczeniu podostrego bólu pleców, co monoterapia tramadolem (50 mg).

Podawanie tabletek zawierających tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) pacjentom z przewlekłym nienowotworowym bólem dolnej części pleców przyniosło podobny skutek przeciwbólowy, co kapsułki z kodeiną/paracetamolem (30 mg/300 mg) w 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu. Randomizowane badania terapii łączonej tramadolem/paracetamolem (75/650 mg) przewlekłego bólu pleców wykazały znaczne polepszenie w chorobie w porównaniu do grupy placebo. Ulgę w bólu po 8 dniach zanotowało 19,2% populacji w porównaniu do 5,8% w grupie placebo.

Połączenie tramadol/paracetamol jest skuteczne i bezpieczne także w leczeniu bólów pooperacyjnych.

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Preparat złożony zawierający tramadol i paracetamol jest lekiem uznanym i stosowanym od wielu lat. Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat korzyści leczenia, które wymagałyby przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia. Brak jest informacji odnośnie stosowania preparatu u dzieci poniżej 12 lat. Nie zaleca się stosowania produktu TRAMAPAR FORTE w tej grupie pacjentów.

VI.2.4. Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Istotne rozpoznane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Wystąpienie drgawek	U pacjentów ze skłonnością do drgawek przyjmujących tramadol obserwowano występowanie drgawek.	Pacjenci z padaczką kontrolowaną lekami lub pacjenci ze skłonnością do drgawek powinni stosować TRAMAPAR FORTE wyłącznie wtedy, jeśli istnieją uzasadnione ku temu okoliczności.
Wystąpienie objawów odstawiennych	Przy stosowaniu dawek terapeutycznych tramadol może wywoływać objawy odstawienne. Mogą pojawić się objawy reakcji odstawiennych, podobne do objawów występujących po odstawieniu opiatów	Nie zaleca się stosowania leku TRAMAPAR FORTE z opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym.
Przedawkowanie	Przy zatruciu tramadolem oczekuje się wystąpienia objawów podobnych do tych obserwowanych w przypadku innych analgetyków o działaniu ośrodkowym (opioidy): zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki oraz depresję oddechową mogącą prowadzić do zatrzymania oddechu. Objawy przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin to błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może ujawnić się od 12 do 48 godzin po przyjęciu leku. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia może dojść do niewydolności wątroby, prowadząc do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych może rozwinąć się nawet przy braku wykładników ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle dostatecznie wiązane przez glutation po przyjęciu terapeutycznych dawek paracetamolu) nieodwracalnie wiążą się z tkankami wątroby.	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 4 tabletek produktu leczniczego Tramapar Forte u osób dorosłych. Aby uniknąć przypadkowego przedawkowania, należy polecić pacjentom, aby nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali jednocześnie innego produktu leczniczego zawierającego paracetamol (w tym dostępnego bez recepty) ani tramadolu chlorowodoru bez zalecenia lekarza.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Interakcje z nieselektywnymi inhibitorami MAO i selektywnymi inhibitorami MAO typu A	Ryzyko wystąpienia zespołu serotonergicznego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.	Produkt TRAMAPAR FORTE jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z nieselektywnymi inhibitorami MAO, jak również przed upływem 2 tygodni po ich odstawieniu.
Interakcje z selektywnymi inhibitorami MAO typu B	Ośrodkowe objawy pobudzenia sugerujące wystąpienie zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, nawet śpiączka.	Produkt TRAMAPAR FORTE jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z selektywnymi inhibitorami MAO typu B, jak również przed upływem 2 tygodni po ich odstawieniu.
Interakcje z alkoholem	Alkohol zwiększa działanie sedatywne analgetyków opioidowych. Wpływ na szybkość reakcji może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.	Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.
Interakcje z karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi	Możliwość osłabienia siły i czasu działania tramadolu ze względu na zmniejszenie jego stężenia w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem TRAMAPR FORTE.
Interakcje z opioidami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)	Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem TRAMAPR FORTE.
Interakcje z lekami serotonergicznymi (takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i tryptany)	W izolowanych przypadkach zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego w związku czasowym ze stosowaniem tramadolu w skojarzeniu z innymi lekami serotonergicznymi. Do objawów zespołu serotoninowego mogą należeć np. splątanie, pobudzenie, gorączka, potliwość, ataksja, hiperrefleksja, drgawki kloniczne mięśni i biegunka.	Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu TRAMAPAR FORTE z tego typu lekami.
Interakcje z innymi pochodnymi opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), benzodiazepinami i barbituranami	Zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, która w przypadku przedawkowania może prowadzić do zgonu.	Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu TRAMAPAR FORTE z tego typu lekami.
Interakcje z innymi lekami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (inne pochodne opioidowe, w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbituranami, benzodiazepinami, innymi lekami anksjolitycznymi, lekami hipotonizującymi, lekami uspokajającymi przeciwdepresyjnymi i	Leki te mogą powodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na szybkość reakcji może stwarzać zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.	Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu TRAMAPAR FORTE z tego typu lekami.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
antyhistaminowymi, neuroleptykami, lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym, talidomidem i baklofenem		
Interakcje z lekami z grupy warfaryny	Jednoczesne stosowanie z produktem TRAMAPAR FORTE może prowadzić do zwiększenia wskaźnika INR	Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu TRAMAPAR FORTE z tego typu lekami i okresowo oznaczać czas protrombinowy.
Interakcje z inhibitorami enzymu CYP3A4 (ketkonazol, erytromycyna)	Leki te mogą hamować metabolizm tramadolu (<i>N</i> -demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm jego aktywnego <i>O</i> -demetylowanego metabolitu.	Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu TRAMAPAR FORTE z tego typu lekami.
Interakcje z lekami obniżającymi próg drgawkowy (takie jak bupropion, leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki)	Równoczesne stosowanie tramadolu z tymi lekami może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Szybkość wchłaniania paracetamolu może być zwiększana przez metoklopramid lub domperidon a zmniejszana przez cholestyraminę.	Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu TRAMAPAR FORTE z tego typu lekami.
Interakcje z ondansertonem	Przedoperacyjne i pooperacyjne stosowanie tego leku może prowadzić do zwiększonego zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.	Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu TRAMAPAR FORTE z ondansertonem.
Stosowanie leku podczas karmienia piersią	Tramadol i jego metabolity przenikają w małych ilościach do mleka kobiet. Niemowlę może spożyć około 0,1% dawki przyjętej przez matkę.	Nie należy stosować tramadolu podczas karmienia piersią.
Stosowanie leku przez pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat)	W tej grupie pacjentów eliminacja leku może być przedłużona.	W razie potrzeby, należy wydłużyć przerwę pomiędzy kolejnymi dawkami stosownie do potrzeb danego pacjenta. W tej populacji należy monitorować dawkowanie.
Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn	Tramadol może powodować senność lub zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu po spożyciu alkoholu lub innych produktów leczniczych działających depresyjnie na OUN.	Jeśli wystąpią wspomniane objawy pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to traktowane jako potencjalne ryzyko)
Stosowanie tramadolu w okresie ciąży	Długotrwałe stosowanie w trakcie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka po porodzie wynikającego z uzależnienia. Tramadol podawany w okresie przedporodowym i w czasie porodu nie wpływał na kurczliwość macicy. U noworodków produkt może powodować zmiany częstości oddechów, które są zwykle klinicznie nieistotne. TRAMAPAR FORTE jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie leku u dzieci poniżej 12 lat	Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu TRAMAPAR FORTE u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

VI.2.5. Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Profil bezpieczeństwa preparatów złożonych zawierających tramadol/paracetamol jest dobrze poznany. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń dla tych leków, które wpływałyby na stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma konieczności planowania dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6. Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Nie planuje się przeprowadzenia badań bezpieczeństwa i skuteczności dla produktu TRAMAPAR FORTE po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy.