

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZNEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZNEGO

Tramalgin, 50 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań zawiera substancję czynną w postaci 50 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*).

1 ampułka z 2 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 mg tramadolu chlorowodoru.

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,169 mg sodu w postaci sodu octanu trójwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt: 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o średnim i dużym nasileniu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia dolegliwości bólowych i indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, produkt leczniczy Tramalgin należy stosować jak niżej:

##### *Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat*

Standardowa dawka wynosi 50-100 mg co 4-6 godzin dożylnie lub domięśniowo. Dawkę należy modyfikować w zależności od nasilenia bólu i odpowiedzi na lek.

Nie należy stosować dawki większej niż 400 mg tramadolu chlorowodoru na dobę, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

## *Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani lub z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta. W ciężkiej niewydolności nerek i (lub) wątroby stosowanie produktu leczniczego Tramalgin nie jest zalecane.

### Sposób podawania

Tramalgin może być podawany w formie powolnego wstrzyknięcia dożylnego (2-3 min) lub rozcieńczony w roztworze do infuzji (patrz punkt 6.6) i podawany w formie infuzji. Lek może być również podawany domięśniowo.

### Okres stosowania

Nie należy stosować tramadolu dłużej, niż jest to konieczne. W przypadku konieczności długotrwałego leczenia przeciwbólowego tramadolem, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, należy uważnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (przerwywając na pewien czas podawanie produktu leczniczego, jeśli to konieczne), aby móc ocenić, czy i w jakiej dawce leczenie powinno być kontynuowane.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W ostrym zatruciu alkoholem, lekami nasennymi, przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.
- U pacjentów przyjmujących inhibitory MAO lub pacjentów, którzy przyjmowali je w okresie ostatnich 14 dni (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów z padaczką nie poddająca się leczeniu.
- W leczeniu uzależnienia od opioidów.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- U pacjentów uzależnionych od opioidów, u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, po urazach głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niejasnego pochodzenia, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub jego czynności tramadol można stosować jedynie przy zachowaniu zwiększonej ostrożności.
- U pacjentów szczególnie wrażliwych na działanie leków opioidowych tramadol należy stosować ze zwiększoną ostrożnością.
- Należy zachować ostrożność przy leczeniu pacjentów z depresją oddechową lub w przypadku równoległego stosowania leków działających hamująco na OUN (patrz punkt 4.5) lub w razie podania dawki znacznie przewyższającej niż zalecanej (patrz 4.9). W wymienionych sytuacjach nie można wykluczyć możliwości wystąpienia depresji oddechowej.
- U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka tramadolu jest większa niż zalecana maksymalna dawka dobowo - 400 mg. Tramadol może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką w wywiadzie oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego powinny być leczone tramadolem jedynie w przypadku braku innych możliwości.
- Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków lub występowania uzależnień, leczenie tramadolem powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza. Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszenie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych.
- Tramadolu nie należy stosować w terapii zastępczej u pacjentów uzależnionych od opioidów. Tramadol, pomimo że jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów odstawiennych morfiny.

### 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 toksyczności 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 uśmierzania 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.

Lek Tramalgin zawiera 0,169 mg sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadolu nie należy stosować z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, ośrodka oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia takich samych interakcji z inhibitorami MAO podczas leczenia tramadolem.

Równoczesne stosowanie tramadolu i innych leków o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy w tym alkoholu może nasilać działanie leku na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.8).

Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały jak dotąd, że w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podawania cymetydyny (inhibitora enzymatycznego) nie zachodzą istotne klinicznie interakcje leków. W przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania karbamazepiny (induktor enzymatyczny) działanie przeciwbólowe może ulec osłabieniu a czas działania tramadolu skróceniu.

Równoczesne stosowanie tramadolu z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) jest niewskazane ze względu na teoretyczną możliwość osłabienia efekt działania przeciwbólowego czystego agonisty.

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

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotonergicznych, takich jak inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, 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  $>38^{\circ}\text{C}$  oraz indukowany lub oczny klonus.

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego leczenia tramadolem i pochodnymi kumaryny (np. warfaryną) w związku z doniesieniami o występowaniu zwiększonego INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.

Inne substancje czynne, hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację tramadolu) a także prawdopodobnie jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie było dotąd badane (patrz punkt 4.8).

W nielicznych pracach opisywano, przed- i pooperacyjne podawanie leku przeciwwymiotnego, antagonisty 5-HT<sub>3</sub> – ondansetronu zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem tramadolu, ujawniono przy bardzo wysokich dawkach tego leku, wpływ na rozwój organów, osyfikację oraz śmiertelność noworodków. Tramadol przenika przez łożysko. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w okresie ciąży nie zostało ustalone. Z tego powodu nie należy stosować tramadolu u kobiet w okresie ciąży.

Podawanie tramadolu przed lub podczas porodu nie wpływa na kurczliwość macicy. U noworodków lek może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie leku w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

##### Karmienie piersią

U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustnie dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet przyjmowany zgodnie z zaleceniami, Tramalgin może powodować objawy takie jak senność oraz zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Odnosi się to zwłaszcza do jednoczesnego stosowania z innymi substancjami psychotropowymi, szczególnie alkoholem.

#### 4.8 Działania niepożądane

Poniżej znajduje się opis i klasyfikacja działań niepożądanych według organów i układów oraz częstotliwości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez ponad 10% pacjentów były: nudności i zawroty głowy.

##### Zaburzenia układu immunologicznego:

*Rzadko:* reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk naczyniowo-nerwowy), w tym anafilaksja.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

*Rzadko:* zmiany apetytu.

##### Zaburzenia psychiczne:

*Rzadko:* omamy, dezorientacja, zaburzenia snu, niepokój i koszmary senne;

Po zastosowaniu tramadolu mogą wystąpić różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, zmienne pod względem nasilenia i objawów, zależnie od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia. Mogą to być zaburzenia nastroju (zazwyczaj podniecenie, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie) oraz zmiany w zdolności odczuwania i rozpoznawania (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie. Mogą pojawić się objawy odstawienne, podobne do tych, które występują po odstawieniu opiatów np. pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezyja, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Bardzo rzadko obserwowano inne objawy, które pojawiły się po przerwaniu stosowania tramadolu: ataki paniki, silny niepokój, halucynacje, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

##### Zaburzenia układu nerwowego:

*Bardzo często:* zawroty głowy;

*Często:* bóle głowy, senność;

*Rzadko:* parestezje, drżenia, drgawki typu padaczkowego, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia;

Drgawki typu padaczkowego występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz w razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które mogą obniżyć próg drgawkowy (patrz punkt 4.4 i 4.5).

*Częstość nieznana:* zaburzenia mowy.

##### Zaburzenia oka:

*Rzadko:* nieostre widzenie;

*Częstość nieznana:* rozszerzenie źrenic.

##### Zaburzenia serca:

*Niezbyt często:* zaburzenia czynności układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia);

Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas podawania dożylnie stosowanych postaci farmaceutycznych tramadolu oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

*Rzadko*: bradykardia;

Zaburzenia naczyniowe:

*Niezbyt często*: regulacja sercowo-naczyniowa (niedociśnienie posturalne lub zapaść sercowo-naczyniowa). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

*Rzadko*: wzrost ciśnienia tętniczego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

*Rzadko*: zahamowanie oddychania, duszność;

W razie zastosowania dawek znacząco większych niż zalecane oraz w razie jednoczesnego stosowania innych substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5), może wystąpić zahamowanie oddychania.

Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

Zaburzenia żołądka i jelit:

*Bardzo często*: nudności;

*Często*: zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wymioty;

*Niezbyt często*: odruchy wymiotne, podrażnienie żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

*Często*: pocenie się;

*Niezbyt często*: odczyny skórne (np. świąd, wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

*Rzadko*: osłabienie mięśni szkieletowych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W kilku pojedynczych przypadkach zaobserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w związku czasowym z zastosowaniem tramadolu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

*Rzadko*: zaburzenia oddawania moczu (trudności w oddawaniu moczu, objawy dyzuryczne i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

*Często*: uczucie zmęczenia.

**Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie 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. (22) 49-21-301, fax (22) 49-21-309 }, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

**4.9 Przedawkowanie**

Objawy

Objawy przedawkowania tramadolu są podobne do objawów przedawkowania innych działających ośrodkowo leków przeciwbólowych (opiodów). Obejmują one w szczególności: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zahamowanie oddychania mogące przechodzić w zatrzymanie oddechu, zaburzenia świadomości do śpiączki, drgawki.

### Leczenie

W stanach nagłych należy stosować ogólne środki ukierunkowane na podtrzymanie funkcji życiowych (oddychania i krążenia). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej). Leczenie przedawkowania wymaga resuscytacji i monitorowania oddychania i krążenia. Odtrutką w przypadku zahamowania oddychania jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu naloksonu na występowanie drgawek. W razie ich wystąpienia należy podać dożylnie diazepam.

W razie zatrucia drogą doustną, dekontaminacja przewodu pokarmowego z zastosowaniem węgla aktywnego lub płukania żołądka zalecana jest w okresie 2 godzin od przyjęcia tramadolu.

Dekontaminacja przewodu pokarmowego w późniejszym czasie może być uzasadniona w przypadku zatrucia niezwykle dużymi ilościami leku lub postaciami o przedłużonym uwalnianiu. Tramadol jest w niewielkim stopniu eliminowany z osocza w trakcie hemodializy lub hemofiltracji. Tym samym leczenie ostrego zatrucia tramadolem za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednią formą detoksykacji.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidy. Inne opioidy.  
kod ATC: N02 AX02.

#### Mechanizm działania

Tramadol jest działającym ośrodkowo opiodowym lekiem przeciwbólowym. Jest on nieselektywnym czystym agonistą receptorów opiodowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  ze szczególnym powinowactwem do receptora  $\mu$ . Inne mechanizmy składające się na jego działanie przeciwbólowe to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w zalecanym zakresie dawek terapeutycznych nie hamuje czynności układu oddechowego. Ma on również mniejszy wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego. Wpływ produktu leczniczego na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 (jedną dziesiątą) do 1/6 jednej szóstej siły działania morfiny.

#### Dzieci i młodzież

Efekty podania dojelitowego i pozajelitowego tramadolu zbadano w trakcie badań klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów pediatrycznych w przedziale wiekowym od noworodków do 17 lat. Wskazania do leczenia bólu w tych badaniach obejmowały ból pooperacyjny (głównie brzuszny), ból po chirurgicznej ekstrakcji zęba oraz ból w wyniku złamania, oparzenia i urazów, jak również innych stanach bólowych, które mogą wymagać leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

Przy pojedynczych dawkach do 2 mg/kg lub dawkach wielokrotnych do 8 mg/kg na dobę (maksymalnie 400 mg na dobę) skuteczność tramadolu okazała się lepsza od placebo i lepsza lub równa w odniesieniu do paracetamolu, nalbufiny, petydyny lub niskich dawek morfiny. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa tramadolu był podobny u dorosłych pacjentów oraz dzieci powyżej 1 roku życia (patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu domięśniowym u ludzi, tramadol jest wchłaniany szybko i całkowicie: maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) jest osiągnięte po upływie 45 minut przy biodostępności prawie 100%.

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

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Bardzo niewielkie jego ilości oraz O-demetylo metabolitu stwierdzono w ludzkim mleku (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w surowicy wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w metabolizmie tramadolu.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki.

Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie w moczu 90% przyjętej dawki.

Okres półtrwania w fazie eliminacji  $t_{1/2,\beta}$  wynosi około 6 h, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat ten okres może być przedłużony o 1,4.

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi  $13,3 \pm 4,9$  h (dla tramadolu) oraz  $18,5 \pm 9,4$  h (dla O-demetylotramadolu), w skrajnych przypadkach - odpowiednio 22,3 i 36 h.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 5$  mL/min) okres półtrwania w fazie eliminacji dla tramadolu wynosił  $11 \pm 3,2$  h oraz dla O-demetylotramadolu  $16,9 \pm 3$  h, a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 h i 43,2 h.

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie w wyniku N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest czynny farmakologicznie. Stwierdza się ilościowe istotne różnice osobnicze co do stężenia innych metabolitów. Jak dotąd wykryto w moczu jedenaście różnych metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol jest od 2 do 4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Jego okres półtrwania  $T_{1/2\beta}$  (6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 h (zasięg od 5,4 do 9,6 h) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo. Zależność pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym jest proporcjonalna do dawki, lecz charakteryzuje się zmiennością w pojedynczych przypadkach. Zazwyczaj po podaniu skutecznej dawki stężenie w osoczu wynosi 100-300 ng/mL.

### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu po pojedynczym oraz wielokrotnym podaniu doustnym u pacjentów w wieku od 1 – 16 lat była zasadniczo podobna do uzyskanej wśród dorosłych przy dawce dostosowanej do masy ciała, ale ze zwiększoną zmiennością osobniczą u dzieci w wieku 8 lat i mniej.

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu została zbadana, u dzieci poniżej 1 roku życia, lecz nie w pełni scharakteryzowana. Dane pochodzące z badań uwzględniających tę grupę wiekową wskazują, że u noworodków tempo powstawania O-demetylotramadolu z udziałem CYP2D6 stale wzrasta i poziom aktywności CYP2D6 występujący u dorosłych, dzieci osiągają około 1 roku życia. Ponadto, niedojrzały układ glukuronidacji oraz niedojrzałe funkcje nerek mogą zmniejszać szybkość eliminacji i powodować akumulację O-demetylotramadolu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.



### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku powtarzanego podawania szczurom i psom tramadolu doustnie i parenteralnie przez 6-26 tygodni oraz podawania psom doustnie przez 12 miesięcy badania hematologiczne, biochemiczne i histologiczne nie wykazały żadnych zmian mogących mieć związek z podawaniem tramadolu. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego występowały jedynie po wysokich dawkach znacznie przekraczających zakres terapeutyczny: niepokój, ślinienie, drgawki oraz zmniejszony przyrost masy ciała. Szczury i psy tolerowały doustne dawki wynoszące odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., a psy również dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg mc. bez żadnych działań niepożądanych. U szczurów dawki tramadolu od 50 mg/kg mc./dobę działały toksycznie u samic i powodowały zwiększoną umieralność szczurzych noworodków. U potomstwa występowało opóźnienie w postaci zaburzeń osyfikacji oraz opóźnionego otwierania pochwy i oczu. Płodność samców pozostawała niezaburzona. Po podaniu większych dawek (od 50 mg/kg mc./dobę) u samic wykazywały się zmniejszenie ciąży płodności i zmniejszenie liczby ciąży. U królików działanie toksyczne u ciężarnych samic oraz od 125 mg/kg mc. i wady szkieletowe u potomstwa.

W niektórych układach testowych *in-vitro* uzyskiwano dowody na mutagenne działanie tramadolu. W badaniach *in-vivo* nie zaobserwowano takiego działania. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, tramadol można zakwalifikować jako lek pozbawiony działania mutagennego.

Przeprowadzono także badania nad rakotwórczością tramadolu chlorowodoru u szczurów i myszy. Badania na szczurach nie wykazały jakiegokolwiek związku na wzrost częstości występowania nowotworów związanych z podawaniem tramadolu. W badaniach na myszach zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalność na gruczolaka z komórek wątrobowych (zależny od dawki, nieznamienne statystycznie wzrost przy dawkach od 15 mg/kg mc.) oraz zwiększenie częstości występowania nowotworów płuc u samic (znamienne statystycznie, ale niezależne od dawki).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Występuje farmaceutyczna niezgodność pomiędzy roztworem do wstrzykiwań Tramalgin, a roztworami do wstrzykiwań następujących leków: diklofenak, indometacyna, diazepam, fenylobutazon, flunitrazepam, midazolam, glicerolu trójazotan, piroksydam. Należy pamiętać o tych niezgodnościach, zwłaszcza w przypadku pacjentów przyjmujących więcej leków.

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Ampułka ze szkła brązowego typu I z oznaczeniem miejsca otwarcia kolorowym punktem zawierająca 2 mL roztworu do wstrzykiwań.

10 ampulek w blisterze z folii z PVC w tekturowym pudełku.

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

Roztwór do wstrzykiwań Tramalgin jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:  
chlorek sodu 9 mg/mL (0,9%)  
glukoza 50 mg/mL (5%)

Wstrzyknięcia dożylna należy przygotowywać na bieżąco i natychmiast podawać.  
Stosować można jedynie przejrzysty roztwór (patrz punkt 3). Nie stosować roztworu zawierającego kryształy lub osad.

Instrukcja przygotowania leku do stosowania:

Obliczenia dotyczące wielkości wstrzykiwań

1) obliczenie całkowitej dawki tramadolu chlorowodoru (mg): masa ciała (kg) x dawka (mg / kg mc.).

2) obliczenie objętości (mL) rozcieńczonego roztworu, która ma być podana:

podzielić całkowitą dawkę (mg) przez rzeczywiste stężenie rozcieńczonego roztworu (mg/mL, patrz tabela poniżej).

Tabela: Rozcieńczanie Tramalgin, 50 mg / mL, roztworu do wstrzykiwań

objętość roztworu do wstrzykiwań zawierającego 50 mg tramadolu chlorowodoru w 1 mL + objętość rozcieńczalnika	objętość roztworu do wstrzykiwań, zawierającego 100 mg tramadolu chlorowodoru w 2 mL + objętość rozcieńczalnika	Końcowe stężenie roztworu do wstrzykiwań, po rozcieńczeniu (mg tramadolu chlorowodoru/mL)
1 mL + 1 mL	2 mL + 2 mL	25,0 mg/mL
1 mL + 2 mL	2 mL + 4 mL	16,7 mg/mL
1 mL + 3 mL	2 mL + 6 mL	12,5 mg/mL
1 mL + 4 mL	2 mL + 8 mL	10,0 mg/mL
1 mL + 5 mL	2 mL + 10 mL	8,3 mg/mL
1 mL + 6 mL	2 mL + 12 mL	7,1 mg/mL
1 mL + 7 mL	2 mL + 14 mL	6,3 mg/mL
1 mL + 8 mL	2 mL + 16 mL	5,6 mg/mL
1 mL + 9 mL	2 mL + 18 mL	5,0 mg/mL

### Instrukcja dotycząca usuwania leku.

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa

## 8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21762

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

12.03.2014

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