

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Synteza, 100 mg/ml, krople doustne

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu zawiera 100 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze: etanol

1 ml produktu zawiera około 500 mg etanolu (alkohol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne.

Przezroczysty roztwór o zapachu alkoholu etylowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 14 lat: dawka pojedyncza 20 kropli co odpowiada 50 mg tramadolu chlorowodoru (0,5 ml leku) doustnie, na łyżeczkę cukru lub w wodzie, soku owocowym. Jeżeli działanie przeciwbólowe po 30 do 60 minutach od przyjęcia jednorazowej dawki jest niewystarczające, dawkę można powtórzyć. Średnia dawka dobową: 20 kropli, co 6 godzin (4 razy 20 kropli, czyli 200 mg). Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 400 mg (8 razy 20 kropli).

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

W leczeniu bólu przewlekłego i nowotworowego lekarz może zalecić inny sposób dawkowania.

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 Tramadol Synteza nie jest zalecane.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tramadol, inne opioidowe leki przeciwbólowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1.),
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, w tym opioidami lub lekami psychotropowymi,
- u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5.),
- padaczka nie poddająca się leczeniu,
- leczenie uzależnienia od opioidów.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol należy stosować z wyjątkową ostrożnością w przypadkach uzależnienia od opioidów, po urazie głowy, we wstrząsie, w zaburzeniach świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń oddechowych lub zaburzeń czynności ośrodka oddechowego oraz w razie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na leki opioidowe.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobową leku przekracza zalecaną maksymalną dawkę dobową (400 mg). Ponadto 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 tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Tramadol rzadko może powodować uzależnienie. Podczas długotrwałego stosowania może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Tramadolu nie należy stosować w terapii zastępczej u pacjentów uzależnionych od opioidów, gdyż mimo że tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów odstawiennych morfiny.

Nie należy pić alkoholu podczas leczenia tramadolem.

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.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten lek zawiera 255 mg alkoholu (etanol) na 0,5 ml leku (co odpowiada 50 mg tramadolu chlorowodoru, 20 kropli). Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna 3 ml wina lub 7 ml piwa.

Dawka 20 kropli roztworu podana młodzieży w wieku 14 lat o masie ciała 38 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące około 6,7 mg/kg mc. co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. *blood alcohol concentration*, BAC) o około 1,12 mg/100 ml.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi inne rodzaje interakcji

Tramadolu nie należy stosować z inhibitorami MAO oraz w okresie 14 dni po ich odstawieniu ze względu na ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń czynności układu nerwowego i oddechowego (patrz punkt 4.3.).

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą ulec nasileniu w razie jednoczesnego stosowania innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz alkoholu (patrz punkt 4.8).

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

Równoczesne stosowanie tramadolu z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna itp.) jest niewskazane ze względu na możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

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).

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotonergicznych, takich jak inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować serotoninową toksyczość. 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 wzmoczenie odruchów
- wzmoczone 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 stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną i acenokumarolem) ze względu na doniesienia o zwiększeniu wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.

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

Istnieje ograniczona liczba doniesień o zwiększonym zapotrzebowaniu na tramadol u pacjentów z bólem popoperacyjnym, u których w okresie okołooperacyjnym stosowano przeciwwymiotnie antagonistę receptorów 5-HT₃ ondansetron.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ tramadolu stosowanego w bardzo dużych dawkach na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków. Nie obserwowano działania teratogennego. Tramadol przenika przez barierę łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Podawany w okresie przed- i okołoporodowym tramadol nie zaburza czynności skurczowej macicy.

U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają klinicznego znaczenia. Stosowanie przewlekłe w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawieniowego u noworodka.

W okresie karmienia piersią około 0,1% dawki przyjętej przez matkę przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu nie zaleca się stosować tramadolu w okresie karmienia piersią. Przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne w przypadku jednorazowego podania leku.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet w zalecanych dawkach tramadol może powodować objawy jak senność i zawroty głowy, i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami psychotropowymi.

W czasie stosowania leku nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

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

Określenia częstości występowania działań niepożądanych podano jak niżej:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia serca i naczyniowe:

Niezbyt często: zaburzenia czynności układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zapaść sercowo-naczyniowa).

Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

rzadko: bradykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu nerwowego:

bardzo często: zawroty głowy,

często: bóle głowy, senność,

rzadko: zmiany apetytu, parestezje, drżenia, zahamowanie oddychania, drgawki typu padaczki, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia.

W razie zastosowania dawek znacząco większych niż zalecane i jednoczesnego zastosowania innych substancji hamujących ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5) może wystąpić zahamowanie oddychania.

Drgawki typu padaczki występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz jednocześnie leków obniżających próg drgawkowy (patrz punkty 4.4. i 4.5.)
częstość nieznana: zaburzenia mowy.

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). Lek może wywołać uzależnienie.

Zaburzenia oka:

rzadko: nieostre widzenie,

częstość nieznana: rozszerzenie źrenic.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

rzadko: duszność.

częstość nieznana: czkawka.

Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej w czasie leczenia tramadolem, 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: nadmierne pocenie,

niezbyt często: odczyny skórne (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 po zastosowaniu 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,

rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk naczyniowo-nerwowy) i anafilaksja; reakcje odstawienne, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezja, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: napady paniki, nasilony lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (dezorientacja, urojenia, depersonalizacja, utrata poczucia rzeczywistości, paranoja).

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 do 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

Objawy zatrucia

Objawy zatrucia tramadolem są podobne do objawów zatrucia innymi ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi (opiodami). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu.

Leczenie objawów zatrucia

Chorego należy umieścić w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i pracę serca. Odtrutką w przypadku zahamowania oddychania jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu naloksonu na występowanie drgawek. W przypadku ich wystąpienia należy podać dożylnie diazepam.

W przypadku zatrucia postaciami doustnymi należy spowodować wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka z węglem aktywowanym w czasie do 2 godzin po spożyciu tramadolu. Opróżnienie żołądka po upływie 2 godzin może być uzasadnione w przypadku zatrucia wyjątkowo dużymi dawkami lub postaciami o przedłużonym uwalnianiu.

Tramadol jedynie w niewielkim stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też metody te nie są odpowiednie jako jedyne leczenie w przypadkach ostrych zatruc tą substancją.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidy, kod ATC: N02AX.02

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, nieselektywnego agonistę receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego, to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa również przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w zalecanych dawkach nie hamuje czynności układu oddechowego. Ma również mniejszy wpływ na

motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły morfiny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzone badania porównawcze leku Tramadol Synteza w postaci kapsułek i kropli wykazały istotne różnice w wartościach parametrów farmakokinetycznych. Różnice parametrów dotyczące absorpcji (A , k_a , $t_{0,5a}$) spowodowane są szybszym wchłanianiem leku z roztworu.

Stopień dostępności biologicznej (EBA) leku Tramadol Synteza krople wynosi 100%.

Po podaniu kropli maksymalne stężenie (C_{max}) we krwi uzyskuje po około 1 godzinie (kapsułki - 2 godz.), natomiast działanie przeciwbólowe rozpoczyna się po ok. 15 do 30 min. i utrzymuje się ok. 3 do 5 godzin.

Zaburzenia czynności nerek nieznacznie wydłużają czas działania.

Stopień wiązania się z białkami osocza wynosi 20%.

Tramadolu chlorowodorek metabolizowany jest w wątrobie.

Okres półtrwania ($T_{0,5}$) wynosi około 5 godz. Wydalany jest w 25 - 35% w stanie niezmienionym z moczem.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania porównawcze toksyczności ostrej przeprowadzone na myszach i szczurach wykazały, że nie ma różnic między preparatem referencyjnym i substancją tramadolu chlorowodorek.

Wyniki badań tramadolu chlorowodorek:

dla myszy $LD_{50} = 147$ mg/kg,

dla szczurów $LD_{50} = 145$ mg/kg.

Wyniki badań preparatu referencyjnego:

dla myszy $LD_{50} = 145$ mg/kg,

dla szczurów $LD_{50} = 137$ mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 70%

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła (typu III) z kroplomierzem z LDPE i nakrętką z PP, w tekturowym pudełku.

10 ml w butelce

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczno-Chemiczne „SYNTEZA” Sp. z o.o.

ul. Św. Michała 67/71,

61-005 Poznań

Tel. 61 879-20-81

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2947

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maja 1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO