

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramudin, 100 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorek (*Tramadoli hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna tabletki zawiera 68 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu.

Biała, podłużna tabletki powlekana o długości około 12 mm z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym natężeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. Zaleca się stosować najmniejszą skuteczną dawkę wykazującą działanie przeciwbólowe.

Pojedyncza dawka tramadolu chlorowodoru dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat wynosi 100 mg (1 tabletki powlekana), którą należy stosować co 12 godzin.

Maksymalna dawka wynosi 400 mg chlorowodoru tramadolu i należy ją podawać w dwóch dawkach podzielnych. Nie należy stosować dawek większych niż maksymalna dawka dobową.

Zalecane dawki stanowią wartości referencyjne. Należy zawsze dobrać najmniejszą skuteczną dawkę przeciwbólową. W leczeniu bólu przewlekłego wskazane jest dawkowanie według ustalonego schematu czasowego. Konieczność kontynuowania leczenia należy oceniać w regularnych odstępach czasu biorąc pod uwagę wystąpienie objawów odstawiennych lub uzależnienia (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zwykle nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów w wieku do 75 lat, u których nie występują objawy niewydolności wątroby bądź nerek. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja

leku może być przedłużona. W razie konieczności należy wydłużyć okres pomiędzy kolejnymi dawkami leku, indywidualnie dla danego pacjenta. Maksymalna dawka dobowa dla osób w wieku powyżej 75 lat wynosi 300 mg w dwóch dawkach podzielonych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby, pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci dializowani oraz pacjenci z bólem przewlekłym:

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min) nie powinni otrzymywać produktu Tramundin. U pacjentów z lekką i umiarkowaną niewydolnością wątroby lub nerek oraz u pacjentów z bólem przewlekłym okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji może być wydłużony i należy rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami.

Podczas zwiększania dawki należy uważnie monitorować stan pacjenta.

Sposób podawania i okres stosowania

Do stosowania doustnego

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, bez żucia i kruszenia*, popijając wystarczającą ilością płynu. Tramundin można stosować niezależnie od posiłków.

* tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu można podzielić na połowy wzdłuż linii podziału, jeśli wymaga tego wielkość pożądaną dawki.

Produkt Tramundin nie może być stosowany dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli charakter i stopień ciężkości choroby wymaga długotrwałego leczenia produktem leczniczym Tramundin, należy dokładnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (w tym z zastosowaniem koniecznych przerw w leczeniu, jeśli konieczne), w celu ustalenia, czy istnieje konieczność dalszego leczenia.

Pozostałości tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być widoczne w stolcu, nie ma to jednak znaczenia klinicznego.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, przeciwbólowymi (w tym opioidami) lub lekami psychotropowymi,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (inhibitorów MAO) lub w ciągu dwóch tygodni po zaprzestaniu ich stosowania (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 ostrożnie u pacjentów:

- z zaburzeniami ośrodka oddechowego i czynności oddechowej (depresja oddechowa),
- z bezdechem sennym,
- u których jednocześnie stosowane są leki o działaniu depresyjnym na OUN (leki nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i niektóre neuroleptyczne) i (lub) spożywany jest alkohol,
- z zaburzoną tolerancją na lek, z fizycznym uzależnieniem od opioidów i zespołem odstawienia,
- z psychicznym uzależnieniem od leków, substancji psychotropowych i (lub) alkoholu,
- z urazem głowy,
- ze zmianami wewnątrzczaszkowymi lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym,
- z wstrząsem,
- z zaburzeniami świadomości o niejasnej przyczynie,
- z padaczką w wywiadzie lub skłonnościami do drgawek,
- z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy stosować produktu leczniczego Tramundin,

- z zaparciami,
- ze zwiększoną wrażliwością na opioidy.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:

Jednoczesne stosowanie produktu Tramundin i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Tramundin w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Depresja oddechowa

Podstawowym ryzykiem przedawkowania opioidów jest depresja oddechowa.

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i niedotlenienie podczas snu. U niektórych pacjentów stosowanie opioidów może zwiększać ryzyko wystąpienia CSA w sposób zależny od dawki. Opioidy mogą również powodować nasilenie istniejącego bezdechu sennego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidu.

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.

Stosowanie produktu Tramundin, szczególnie długotrwałe, może prowadzić do rozwoju tolerancji na tramadol (wymagającej stopniowego zwiększania dawek produktu w celu opanowania bólu), uzależnienia psychicznego i fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienia leku. Jeśli leczenie produktem Tramundin nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniową redukcję dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawiennych.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków lub do uzależniania od leków lub alkoholu, leczenie produktem Tramundin powinno być krótkotrwałe oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

Opioidy w tym tramadol mogą wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i osi podwzgórze-przysadka-gonady. Objawy obejmują m.in. wzrost stężenia prolaktyny, a także obniżenie poziomu kortyzolu i testosteronu w surowicy. Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych.

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego — stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Odstawienie leków serotonergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

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.

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity 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 objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, sennosć, 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:

<u>Populacja</u>	<u>Częstość występowania</u>
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 usmierzania 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.

Produkt zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub

śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy obejmują między innymi: inne leki opioidowe, leki przeciwlękowe, leki uspokajające lub nasenne (w tym benzodiazepiny), leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne, fenotiazyna i alkohol.

W przypadkach leczenia inhibitorami MAO przez ostatnie 2 tygodnie przed podaniem opioidu petydyny informowano o zagrażających życiu zaburzeniach czynności ośrodkowego układu nerwowego oraz oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć takich samych interakcji z inhibitorami MAO w przypadku leczenia produktem Tramundin. Dlatego nie należy stosować produktu Tramundin jednocześnie z inhibitorami MAO lub w ciągu dwóch tygodni po zaprzestaniu ich stosowania (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Tramundin oraz innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwlękowe i niektóre neuroleptyczne) i (lub) alkoholu, może zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanego działania produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy.

Zgodnie z dostępnymi danymi farmakokinetycznymi, nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji w przypadkach jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitor enzymatyczny).

Inne substancje hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol lub erytromycyna, mogą hamować zarówno metabolizm tramadolu (N-demetylacja), jak i jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało ustalone.

Jednoczesne lub wcześniejsze podanie karbamazepiny (induktor enzymatyczny) może zmniejszyć działanie przeciwbólne i skrócić czas działania leku.

Skojarzenie leków działających agonistyczno-antagonistycznie (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny) oraz tramadolu nie jest zalecana, ponieważ działanie przeciwbólne czystego agonisty teoretycznie może być ograniczone w tych warunkach.

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA), leki przeciwpsychotyczne i inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (takie jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i leków serotonergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Przy jednoczesnym leczeniu tramadolem i pochodnymi kumaryny (np. warfaryna), pacjentów należy dokładnie kontrolować, ponieważ u niektórych z nich stwierdzono zwiększenie wskaźnika INR z wystąpieniem dużych krwawień i podskórnych wybroczyn.

W nielicznych pracach opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których w okresie okołoperacyjnym stosowano przeciwwymiotnie ondansetron - antagonistę receptorów 5-HT₃.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Tramadol przenika przez barierę łożyska.

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tramadolu podczas ciąży. Wielokrotne podawanie tramadolu może wywoływać uzależnienie u nienarodzonego dziecka, i w konsekwencji prowadzić do wystąpienia objawów noworodkowego zespołu odstawienia leku. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Tramundin w czasie ciąży.

Tramadol podawany w okresie przed i okołoporodowym nie ma wpływu na czynność skurczową macicy. U noworodków może on powodować zmiany w częstości oddechów, które są zazwyczaj nieistotne klinicznie.

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 doustne 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.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu chlorowodoru tramadolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet przyjmowany zgodnie z zaleceniami, Tramundin może powodować senność, zaburzenia widzenia i zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie początku leczenia. Działanie to może być nasilane przez alkohol i inne leki i (lub) substancje działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

4.8 Działania niepożądane

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

W ocenie działań niepożądanych uwzględnia się następującą częstość ich występowania:

Często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

Rzadko: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko: ($< 1/10000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne, reakcje nadwrażliwości, wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: hipoglikemia u chorych na cukrzycę

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia

Częstość nieznana: bradykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie, zaburzenia czynności układu krążenia (hipotonia ortostatyczna i omdlenie).

Częstość nieznana: nadciśnienie

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, senność

Niezbyt często: zaburzenia poznawcze, napad drgawkowy, ból głowy, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia czucia

Rzadko: zmiany apetytu, parestezje, drżenia, mimowolne skurcze mięśniowe, zaburzona koordynacja, omdlenia

Częstość nieznana: zespół serotoninowy

W przypadku zastosowania dawek znacząco większych niż zalecane i jednoczesnego zastosowania innych substancji o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5) może wystąpić zahamowanie oddychania.

Drgawki jak w padaczce występują głównie po jednoczesnym zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz leków obniżających próg drgawkowy (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: chwiejność emocjonalna, stan splątania, zmniejszenie aktywności, uzależnienie od leku, stan euforii, halucynacje

Rzadko: 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. Lek może wywoływać uzależnienie.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenie widzenia

Rzadko: nieostre widzenie

Częstość nieznana: rozszerzenie źrenic

Zaburzenia układu oddechowego

Niezbyt często: duszność, skurcz oskrzeli, świsty, depresja oddechowa

Częstość nieznana: czkawka, zespół bezdechu sennego

Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej w czasie leczenia tramadolem, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne pocenie się

Niezbyt często: świąd, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczyńnioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśni szkieletowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu

Rzadko: trudności w oddawaniu moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia, astenia

Niezbyt często: reakcje odstawienne, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, obejmujące: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezę, drżenia, objawy żołądkowo-jelitowe. Do bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: napady paniki, nasilony lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Częstość nieznana: noworodkowy zespół odstawienia leku

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

Objawy zatrucia

W przypadku zatrucia tramadolem, należy się spodziewać wystąpienia objawów podobnych do występujących przy zatruciu innymi środkami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym (opiodami). Objawy obejmują w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, sedację, zaburzenia świadomości aż do śpiączki włącznie, napad drgawkowy i depresję oddechową aż do zatrzymania oddechu, co w ciężkich przypadkach może prowadzić do zgonu.

Leczenie zatrucia

Należy podtrzymywać drożność dróg oddechowych pacjenta. Leki z grupy czystych antagonistów opioidowych, takie jak nalokson, są swoistym antidotum na objawy przedawkowania opioidów, dlatego zastosowanie go nie zniesie hamującego działania tramadolu na MAO, wychwyt zwrotny lub uwalnianie serotoniny. Jeśli to konieczne, należy zastosować inne metody wspomagające.

Zazwyczaj należy zastosować środki wspomagające, takie jak oczyszczenie dróg oddechowych (aspiracja!), utrzymywanie czynności oddechowej i krążeniowej w zależności od objawów; aby odwrócić depresję oddechową stosuje się nalokson. Doświadczenia na zwierzętach udowodniły, że nalokson nie jest skuteczny w przypadku wystąpienia napadów drgawkowych. W przypadku drgawek zaleca się dożylnie podanie diazepamu.

Tramadol jedynie w niewielkim stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też metody te, jako nieskuteczne, nie mogą być używane jako jedyne leczenie w przypadkach ostrych zatruc tramadolem.

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne opioidy

Kod ATC: N 02 AX 02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tramadol jest lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym. Jest czystym agonistą receptorów opioidowych μ (μ), δ (delta) i κ (kappa) z dużym powinowactwem do receptorów μ . Inne

mechanizmy, które przyczyniają się do działania przeciwbólowego tramadolu to hamowanie neuronalnego zwrotnego wychwytu noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol nie wywołuje depresji oddechowej w szerokim zakresie dawek przeciwbólowych. Ma on również mniejszy wpływ na perystaltykę żołądkowo-jelitową. Działanie na układ sercowo-naczyniowy jest nieznaczne. Potencjał działania tramadolu mieści się w przedziale od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Dzieci i młodzież:

Wpływ dojelitowego i pozajelitowego podawania tramadolu został zbadany w badaniach klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów pediatrycznych w wieku od noworodka do 17 lat. Wskazania do leczenia bólu badane w tych badaniach obejmowały: ból po operacji (głównie w obrębie jamy brzusznej), po chirurgicznej ekstrakcji zęba, w wyniku złamaniach, oparzeń i urazów, a także w bólach innego pochodzenia, wymagających leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni. W dawkach pojedynczych do 2 mg / kg masy ciała lub dawkach wielokrotnych do 8 mg / kg mc. na dobę (do maksymalnie 400 mg na dobę) skuteczność tramadolu okazała się wyższa od placebo i równa lub wyższa od skuteczności paracetamolu, nalbufiny, petydyny lub małych dawek morfiny. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa tramadolu u dzieci w wieku powyżej 1 roku i dorosłych był podobny (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianiu ulega ponad 90% tramadolu. Średnia całkowita biodostępność wynosi około 70%, niezależnie od jednocześnie przyjmowanych pokarmów. Różnicę pomiędzy wchłoniętą a niezmetylowaną częścią dostępnego tramadolu można wyjaśnić przez mały metabolizm pierwszego przejścia. Po podaniu doustnym metabolizm pierwszego przejścia dochodzi maksymalnie do 30%.

Po podaniu doustnym (100 mg) w postaci płynnej, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po 1,2 godziny wynosiło 309 ± 90 ng/ml. Po podaniu takiej samej dawki w postaci stałej C_{max} wynosiło 280 ± 49 ng/ml po 2 godzinach.

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

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Bardzo małe ilości tramadolu oraz jego pochodnej O-demetylowej stwierdza się w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% lub 0,02% podanej dawki).

Metabolizm

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie przez N- i O-demetylację oraz przez sprzężanie produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest aktywny farmakologicznie. Jeśli chodzi o inne metabolity, istnieją znaczne różnice indywidualne pomiędzy innymi metabolitami. Dotychczas odzyskano 11 metabolitów z moczu. Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol przewyższa skutecznością cząsteczkę pierwotną 2-4 razy. Jego czas półtrwania ($t_{1/2, \beta}$) (u 6 zdrowych ochotników) wynosił 7,9 godziny (rozrzut 5,4 – 9,6 h) i pozostawał w tym samym zakresie, co tramadol.

Hamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w biotransformacji tramadolu, może wpływać na stężenie tramadolu lub jego metabolitów w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2, \beta}$) wynosi średnio 6 godzin, niezależnie od drogi podania. U pacjentów powyżej 75 lat może być wydłużony o współczynnik 1,4. Tramadol i jego metabolity ulegają prawie całkowitej eliminacji przez nerki. Skumulowane wydalanie z moczem tramadolu i jego metabolitów wynosi 90%. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

i nerek, należy spodziewać się nieznacznego wydłużenia okresu półtrwania tramadolu i jego metabolitów. U pacjentów z marskością wątroby obserwowano okresy półtrwania na poziomie $13,3 \pm 4,9$ godziny (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ godziny (O-demetylotramadol), w skrajnych przypadkach były to wartości odpowiednio 22,3 i 36 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) wartości te wynosiły odpowiednio $11 \pm 3,2$ godziny i $16,9 \pm 3$ godziny, a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 oraz 43,2 godziny.

W zakresie dawek terapeutycznych tramadol ma liniowy profil farmakokinetyczny. Istnieje zależny od dawki związek pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym, jednak z dużym zróżnicowaniem w indywidualnych przypadkach. Zwykle skuteczne jest stężenie w osoczu na poziomie 100-300 ng/ml.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu po doustnym podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych u pacjentów w wieku od 1 roku do lat 16 została uznana za zasadniczo podobną do farmakokinetyki zaobserwowanej u dorosłych w dawkach skorygowanych wg masy ciała, ale z wyższą międzypersonalną zmiennością u dzieci w wieku do 8 lat. U dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu zostały zbadane, ale nie zostały w pełni poznane. Dane z badań w powyższej grupie wiekowej wskazują, że u noworodków tempo metabolizmu do O-demetylotramadolu poprzez CYP2D6 jest rosnące w czasie, a poziom aktywności cytochromu właściwy dla osób dorosłych, osiągany jest około 1 roku życia. Ponadto u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia niedojrzałe układy glukuronidacji oraz nie w pełni rozwinięte funkcje nerek mogą prowadzić do zmniejszenia tempa eliminacji metabolitów i akumulacji O-demetylotramadolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

Nie stwierdzono działania genotoksycznego tramadolu w badaniu mutacji w komórkach bakteryjnych, teście aberracji chromosomowych *in vitro* w limfocytach ludzkich, ani w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy. W literaturze zgłaszano dodatnie wyniki w zakresie genotoksyczności w teście na komórkach chłoniaka u myszy, jednak wyłącznie tych przeprowadzanych w obecności metabolicznej aktywacji. Ogółem zgromadzone dowody nie wskazują na istnienie ryzyka wystąpienia działania genotoksycznego tramadolu u ludzi.

Zgodnie z dostępnymi danymi, tramadol nie został zaklasyfikowany jako substancja mutagenna.

Rakotwórczość

Codziennie podawanie tramadolu w postaci doustnej przez okres 2 lat szczurom i myszom nie powodowało działania karcynogenego.

Badania nad rakotwórczym wpływem chlorowodoru tramadolu przeprowadzono na szczurach i myszach. Badanie na szczurach nie wykazało żadnego związanego z substancją wzrostu częstości występowania nowotworów. Badanie na myszach wykazało wzrost częstości występowania gruczolaków komórek wątroby u samców (zależnie od dawki, począwszy od 15 mg/kg mc./dobę, zwiększenie nieistotne statystycznie) oraz wzrost częstości występowania nowotworów płuc u samic we wszystkich grupach dawek (wzrost istotny statystycznie, ale niezależny od dawki).

Toksyczność rozrodcza i rozwojowa

Nie obserwowano szkodliwego wpływu tramadolu na płodność samic ani samców u szczurów. W badaniu toksyczności w okresie rozwojowym na szczurach stwierdzono występowanie wad rozwojowych płodu w przypadku wystąpienia toksyczności u ciężarnych samic, w tym śmiertelności. Nie odnotowano wpływu tramadolu na rozwój u szczurów w przypadku podawania leku w dawce 20 mg/kg/dobę. W przypadku podawania leku samicom szczurów w czasie ciąży i podczas okresu karmienia obserwowano wzrost śmiertelności wśród młodych oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa w okresie karmienia przy poziomie toksyczności matczynej wynoszącym 60 mg/kg/dobę.

W badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję, dobowe dawki tramadolu od 50 mg/kg wykazały toksyczne skutki i prowadziły do wzrostu śmiertelności noworodków u szczurów.

U potomstwa objawiało się to zaburzeniami kostnienia i opóźnionym otwarciem ujścia pochwy oraz oczu. Działanie teratogenne nie było obserwowane. Płodność samców szczurów nie była zaburzona. Po podaniu większych dawek (od 50 mg/kg mc. na dobę) wskaźnik ciąży u samic był mniejszy. U królików dawki od 125 mg/kg mc. na dobę wywoływały toksyczny wpływ u ciężarnych samic oraz anomalie w budowie szkieletu u potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Dibutylusebacynian
Alkohol cetostearylowy
Kwas oleinowy
Talk
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna
Etyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Opadry II OY-L-28900
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 mPa*s
Macrogol/glikol polietylenowy 4000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 i 30 tabletek w blistrach PVC/Al po 10 sztuk.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mundipharma A/S
Frydenlundsvej 30
2950 Vedbæk
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9474

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipiec 2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwiec 2012 r.

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