

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Krka, 50 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Tramadol Krka, 100 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tramadol Krka 50 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/infuzji

1 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji (1 ampułka) zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawiera 0,701 mg sodu.

Tramadol Krka 100 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji (1 ampułka) zawierają 100 mg tramadolu chlorowodorku.

1 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

2 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawierają 1,402 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest klarownym, bezbarwnym roztworem, praktycznie wolny od cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu od umiarkowanego do silnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy wybrać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból. Poza wyjątkowymi sytuacjami nie należy stosować dawki większej niż 400 mg substancji czynnej na dobę (np. ból nowotworowy lub silny ból pooperacyjny).

Jeśli nie zalecono inaczej produkt leczniczy Tramadol Krka należy podawać w następująco:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Postać dawkowania	Pojedyncza dawka	Całkowita dawka dobową
-------------------	------------------	------------------------

Tramadol Krka 50 mg/mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji	50-100 mg co 4 do 6 godzin (1 do 2 ampulek) (patrz punkt 5.1)	400 mg (do 8 ampulek)
Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji	100 mg co 4 do 6 godzin (1 ampulka) (patrz punkt 5.1)	400 mg (do 4 ampulek)

W przypadku niewystarczającego działania przeciwbólowego po podaniu pojedynczej dawki 50 mg tramadolu chlorowodorku w ciągu 30 do 60 minut, można podać drugą pojedynczą dawkę 50 mg. W przypadku silnego bólu zapotrzebowanie jest prawdopodobnie wyższe, dlatego jako dawkę początkową można podać większą pojedynczą dawkę produktu leczniczego Tramadol Krka roztworu do wstrzykiwań/infuzji (100 mg tramadolu chlorowodorku).

W zależności od bólu, działanie utrzymuje się przez 4-6 godzin. W przypadku leczenia ciężkiego bólu pooperacyjnego może być konieczne podawanie większych dawek w schemacie „na żądanie” w celu uzyskania działania przeciwbólowego we wczesnym okresie pooperacyjnym. Wymagania w okresie 24 godzin nie są na ogół wyższe niż w przypadku podawania konwencjonalnego.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności wątroby i nerek zazwyczaj nie ma konieczności dostosowywania dawki. U pacjentów w podeszłym wieku powyżej 75 lat wydalanie produktu z organizmu może być przedłużone. Dlatego, jeśli to konieczne, odstępy pomiędzy dawkami należy wydłużyć w zależności od potrzeb pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) dializowani oraz pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami, wydłużyć w zależności od potrzeb pacjenta.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tramadol Krka 50 mg/mL roztworu do wstrzykiwań/infuzji lub produktu leczniczego Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztworu do wstrzykiwań/infuzji u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i (lub) z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Produktu Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji nie należy stosować u dzieci w 1. roku życia. U dzieci w wieku powyżej 1. roku życia do 11 lat należy stosować pojedynczą dawkę 1-2 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała. Należy wybrać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 8 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała lub 400 mg tramadolu chlorowodorku. W razie konieczności należy użyć schematu złożonego z mniejszej z dawek.

W tym celu produkt leczniczy Tramadol Krka 50 mg/mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji lub produkt leczniczy Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji należy rozcieńczyć wodą do wstrzykiwań. Informacje dotyczące odpowiednich rozcieńczeń znajdują się w punkcie 6.6.

Uwaga

Zalecane dawki są wskazane jako wytyczne. Należy wybrać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból. Leczenie bólu przewlekłego powinno odbywać się zgodnie z ustalonym harmonogramem dawkowania.

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji należy podawać powoli, tj. 1 ml produktu leczniczego Tramadol Krka roztworu do wstrzykiwań/infuzji (co odpowiada 50 mg tramadolu chlorowodoru) na minutę lub rozcieńczony w roztworze do infuzji i podawany w infuzji.

Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji może być podawany domięśniowo, dożylnie, podskórnie lub w infuzji dożylniej.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Okres stosowania

Produktu leczniczego Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji nie należy podawać dłużej niż jest to konieczne. W przypadku, gdy wymagane jest długotrwałe leczenie bólu produktem leczniczym Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji ze względu na charakter i ciężkość choroby, należy przeprowadzać staranną i regularną kontrolę (w razie konieczności z przerwami w leczeniu) w celu ustalenia, czy i w jakim stopniu, dalsze leczenie jest konieczne.

Cele leczenia i przerwanie stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tramadol Krka należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawek w razie konieczności. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio utrzymywać bólu pod kontrolą, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest przeciwwskazany:

- W przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W przypadku ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub innymi psychotropowymi produktami leczniczymi.
- U pacjentów przyjmujących inhibitory MAO lub którzy zażyli je w ciągu ostatnich 14 dni (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów z padaczką nieodpowiednio kontrolowaną lekami.
- Do stosowania w leczeniu uzależnienia od opioidów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów z urazem głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanym przyczynie, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub czynności oddechowej lub podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt u pacjentów z nadwrażliwością na opiaty.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zahamowaną czynnością ośrodka oddechowego, jednocześnie stosujących leki hamujące czynność OUN (patrz punkt 4.5) lub w przypadku stosowania dawek większych niż zalecana (patrz punkt 4.9), ponieważ w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości wystąpienia depresji oddechowej.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko może być większe w przypadku przekroczenia maksymalnej zalecanej dawki dobowej tramadolu (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 powinny być leczone tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

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 innych leków 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 lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

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

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.

Tolerancja i zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Tramadol Krka, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Krka może prowadzić do wystąpienia OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Tramadol Krka może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów z obecnością w wywiadzie – osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) – zaburzeń spowodowanych zażywaniem substancji (łącznie z chorobą alkoholową), u osób aktualnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie (np. głęboka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Tramadol Krka należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. W razie wystąpienia tych objawów, należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem.

Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leków (np. zbyt wcześnie prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Tramadol nie jest odpowiedni do terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. Chociaż tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, jednak nie znosi objawów z odstawienia morfiny.

Jednoczesne stosowanie tramadolu i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków podobnych, może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia są niewystarczające. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu tramadolu jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe depresji oddechowej i uspokojenia. Z tego względu zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o występującym zagrożeniu, aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

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

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 objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

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

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

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu 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.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować produktu leczniczego Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji jednocześnie z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w ciągu 14 dni przed podaniem opioidowego leku przeciwbólowego - petydyny, zaobserwowano zagrażające życiu interakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i układu krążenia. Nie można wykluczyć podobnych interakcji pomiędzy inhibitorami MAO i produktem leczniczym Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji..

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji z innymi produktami leczniczymi, mającymi działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy lub z alkoholem, może nasilać jego działanie na OUN (patrz punkt 4.8).

Dotychczasowe wyniki badań farmakokinetycznych wykazały małe prawdopodobieństwo istotnych klinicznie interakcji w przypadku jednoczesnego lub uprzedniego podania cymetydyny (inhibitor enzymów). Jednoczesne lub uprzednie podanie karbamazepiny (induktor enzymów) może zmniejszać i skracać działanie przeciwbólowe.

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny, lub podobnych leków zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu nasilonego depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktu Tramadol Krka i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.

Tramadol może powodować drgawki oraz zwiększać ryzyko drgawek podczas jednoczesnego stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny-norepinefryny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpyschotycznych i innych produktów leczniczych, obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol), powodując drgawki.

Jednoczesne stosowanie terapeutyczne tramadolu z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny-norepinefryny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując tramadol jednocześnie z pochodnymi kumaryny (np. warfaryna) z powodu doniesień o podwyższeniu wskaźnika INR z krwotokami i wybroczynami u niektórych pacjentów.

Inne substancje czynne o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takie jak ketokonazol, rytonawir i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) i prawdopodobnie także metabolizm czynnego metabolitu, uzyskiwanego w wyniku O-demetylacji. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie jest znane (patrz punkt 4.8).

W ograniczonej liczbie badań przed- lub pooperacyjne zastosowanie przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃, ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie pacjenta na tramadol w celu zmniejszenia bólu pooperacyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach tramadol w bardzo dużych dawkach wpływał na rozwój narządów wewnętrznych, proces kostnienia oraz śmiertelność potomstwa. Nie wykazano działań teratogennych. Tramadol przenika przez łożysko. Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tramadolu podczas ciąży u człowieka są niewystarczające, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji u kobiet w ciąży.

Tramadol - podany przed porodem lub w jego trakcie - nie wpływa na skurcze macicy. U noworodków może powodować zmiany częstości oddechu, które zwykle nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie w czasie ciąży może wywołać u noworodka objawy z odstawienia.

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

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują na wpływ tramadolu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji, nawet jeśli jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami, może powodować takie objawy, jak senność i zawroty głowy i w związku z tym może wpływać w znacznym stopniu na reakcje kierowców i operatorów maszyn. Takie działanie obserwuje się zwłaszcza po jednoczesnym spożyciu alkoholu lub przyjęciu substancji psychotropowych.

4.8 Działania niepożądane

Podczas oceny działań niepożądanych, częstość ich występowania została wyrażona następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10,000$)
- Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas leczenia produktem leczniczym Tramadol Krka 50 mg/mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji lub Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji to nudności i zawroty głowy, które występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Wpływ na czynność układu krążenia (palpitacje, tachykardia).
Te działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza po podaniu dożylnym i u pacjentów podczas wysiłku fizycznego.

Rzadko: Bradykardia.

Badania

Rzadko: Zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Wpływ na regulację czynność krążenia (niedociśnienie ortostatyczne lub zapasć sercowo-naczyniowa). Te działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza po podaniu dożylnym i u pacjentów podczas wysiłku fizycznego.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zawroty głowy.

Często: Ból głowy, senność.

Rzadko: Parestezja, drżenie, mimowolne skurcze mięśni, nieprawidłowa koordynacja, omdlenie, zaburzenia mowy.
Drgawki występowały głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub po jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych, obniżających próg drgawkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Częstość nieznana: Zespół serotoninowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: Zmiany apetytu.

Częstość nieznana: Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Omamy, splątanie, zaburzenia snu, majaczenie, stany lękowe i koszmary senne.
Po zastosowaniu produktu leczniczego Tramadol Krka roztworu do wstrzykiwań/infuzji mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, które różnią się indywidualnie intensywnością i charakterem (w zależności od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia).
Należą do nich zmiany nastroju (zwykle pobudzenie, czasami dysforia), zmiany w aktywności (zazwyczaj jest ona zmniejszona, niekiedy nasiloną) oraz zmiany zdolności poznawczych i sprawności zmysłów (np. trudności w podejmowaniu decyzji, zaburzenia postrzegania).
Może wystąpić uzależnienie od leków.¹
Mogą wystąpić objawy zespołu z odstawienia leku, podobne do występujących podczas odstawienia opiatów: pobudzenie, niepokoje, nerwowość, bezsenność, hiperkinezyje, drżenie i objawy żołądkowo-jelitowe. Inne objawy, które bardzo rzadko obserwowano po odstawieniu tramadolu to: napady paniki, silny lęk, omamy, parestezje, szum w uszach i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (na przykład splątanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Zaburzenia oka

Rzadko: Zwężenie źrenic, niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Depresja oddechowa, nudności.

Jeśli zalecane dawki zostaną znacznie przekroczone, a inne leki o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy są podawane jednocześnie (patrz punkt 4.5), może wystąpić depresja oddechowa.

Obserwowano przypadki zaostrzenia astmy, chociaż związek przyczynowy nie został ustalony.

Częstość nieznana: Czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności.
Często: Wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej.
Niezbyst często: Odruch wymiotny; dolegliwości żołądkowo-jelitowe (np. uczucie ucisku w żołądku, wzdęcia), biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kilku pojedynczych przypadkach donoszono o zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych, powiązanych czasowo z zastosowaniem tramadolu do celów leczniczych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Nadmierna potliwość.
Niezbyst często: Reakcje skórne (np. świąd, zaczerwienienie skóry, pokrzywka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Zaburzenia mikcji (dyzuria i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zmęczenie.

¹Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Krka, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie 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

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Oczekuje się przede wszystkim objawów zatrucia tramadolem, podobnych do tych po przedawkowaniu innych leków przeciwbólowych, działających na ośrodkowy układ nerwowy (opiodów). Obejmują one w szczególności zwięźnienie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki, drgawki, depresję oddechową aż do zatrzymania oddechu. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Leczenie

Należy zastosować ogólnie przyjęte metody ratownicze. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej!) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i układ krążenia. 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. Tramadol jest w niewielkim stopniu eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Z tego powodu sama hemodializa lub hemofiltracja nie są odpowiednie do leczenia ostrego zatrucia produktem leczniczym Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, inne opioidy. Kod ATC: N02AX02.

Mechanizm działania

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych, działających ośrodkowo. Jest nieselektywnym czystym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ z najsilniejszym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy, mogące przyczyniać się do działania przeciwbólowego, to zahamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny i nasilenie uwalniania serotoniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol, w szerokim zakresie dawkowania przeciwbólowego nie ma działania hamującego na układ oddechowy. Ma też mniejszy wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego. Oddziaływanie tramadolu na układ krążenia jest zwykle niewielkie. Tramadol wykazuje potencjał 1/10 (jedną dziesiątą) do 1/6 (jednej szóstej) działania morfiny.

Dzieci i młodzież

Skutki 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. Skuteczność tramadolu podawanego w pojedynczych dawkach do 2 mg/kg na dobę lub wielokrotnych dawkach do 8 mg/kg na dobę (do maksymalnie 400 mg na dobę) była lepsza niż placebo i większa lub równa w porównaniu do paracetamolu, nalbufiny, petydyny lub morfiny w małej dawce. 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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tramadol jest wchłaniany w ponad 90%. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi ok. 70% niezależnie od jednoczesnego przyjmowania pokarmu. Różnica pomiędzy wchłoniętym i niezmetylizowanym dostępnym tramadolem, wynika prawdopodobnie z efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30 %.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym 100 mg tramadolu w postaci płynnej, maksymalne stężenie w osoczu po 1,2 h wynosi $C_{\max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Po doustnym podaniu tej samej dawki w postaci stałej maksymalne stężenie w osoczu po 2 godzinach wynosi $C_{\max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadol wykazuje wysokie powinowactwo tkankowe (objętość dystrybucji (V_d), $\beta = 203 + 40$ l) i wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg i bariery łożyskowe. Bardzo małe ilości substancji i jej pochodnej O-demetylowej znajdują się w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% i 0,02% zastosowanej dawki).

Metabolizm

Metabolizm tramadolu u ludzi polega głównie na N- i O-demetylacji oraz sprzęganiu produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Farmakologicznie czynny jest tylko O-desmetylotramadol. Pomiędzy innymi metabolitami istnieją znaczne różnice ilościowe u różnych osób. Do chwili obecnej zidentyfikowano w moczu jedenaście metabolitów. Badania na zwierzętach wykazały, że O-desmetylotramadol ma silniejsze działanie niż substancja macierzysta, wskaźnik 2-4. Okres półtrwania $t_{1/2}$, β (6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 h (zakres 5,4 – 9,6 h) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Hamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 zaangażowanych w metabolizm tramadolu może wpływać na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu.

Wydalenie

Tramadol i jego metabolity są niemal całkowicie wydalone przez nerki. Łączne wydalenie wraz z moczem stanowi 90% całkowitej radioaktywności podanej dawki. Okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji $t_{1/2}$, β wynosi około 6 h, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat może się on wydłużać o współczynnik wynoszący około 1,4. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetylotramadol), w skrajnych przypadkach odpowiednio 22,3 h i 36 h. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) wynosił odpowiednio $11,0 \pm 3,2$ h i $16,9 \pm 3$ h), w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 h i 43,2 h.

Liniowość/nieliniowość

Tramadol ma liniową farmakokinetykę w zakresie dawek leczniczych.

Reakcje farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Stosunek pomiędzy stężeniem w surowicy i działaniem przeciwbólowym jest zależny od dawki, lecz różni się znacznie w poszczególnych 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 kumulację O-demetylotramadolu u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym doustnym lub pozajelitowym podawaniu dawki tramadolu przez 6-26 tygodni u szczurów i psów oraz podawaniu doustnym przez 12 miesięcy u psów nie stwierdzono w badaniach hematologicznych, klinicznych, biochemicznych ani histologicznych żadnych zmian związanych ze stosowaniem tej substancji. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego obserwowano

wyłącznie po podaniu dużych dawek, znacznie przekraczających zakres dawek leczniczych: pobudzenie, ślinotok, drgawki i ograniczenie przyrostu masy ciała. Szczury i psy tolerowały dawki doustne, wynoszące odpowiednio 20 mg/kg i 10 mg/kg masy ciała, a psy dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg masy ciała bez żadnych reakcji niepożądanych.

Tramadol podawany szczurom w dawkach 50 mg/kg na dobę i większych miał działanie toksyczne dla samic i zwiększał śmiertelność nowonarodzonych młodych. Stwierdzano zahamowanie rozwoju młodych w postaci zaburzeń kostnienia oraz opóźnionego wykształcenia ujścia pochwy i otwarcia oczu. Nie stwierdzono wpływu leku na płodność samic i samców. U królików obserwowano działanie toksyczne u samic od dawki 125 mg/kg, jak również zaburzenia rozwoju kości u młodych.

Niektóre badania *in vitro* wykazały działanie mutagenne. Badania *in vivo* nie wykazały jednak takich efektów. Zgodnie z uzyskaną dotąd wiedzą, tramadol można zaklasyfikować jako produkt niemutageny.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym tramadolu chlorowodoru prowadzono na szczurach i myszach. Badanie na szczurach nie wykazało zwiększenia częstości występowania nowotworów w związku ze stosowaniem badanej substancji. W badaniu na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków z komórek wątroby u samców (zależne od dawki, nieistotne statystycznie zwiększenie częstości po dawce 15 mg/kg i większej) i zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic we wszystkich grupach dawkowania (znaczące statystycznie, lecz niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan bezwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

5 lat

Roztwory do infuzji wykazujące stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze do 25°C:

- 4,2% roztwór wodorowęglanu sodu
- roztwór Ringera

Roztwory do infuzji wykazujące stabilność chemiczną i fizyczną przez 5 dni w temperaturze do 25°C:

- 0,9% roztwór chlorku sodu
- 0,18% roztwór chlorku sodu i 4% glukoza (dekstroza)
- mleczan sodu
- 5% glukoza (dekstroza)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi pacjent.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tramadol Krka 50 mg/mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I, oznaczona czerwonym punktem i niebieską obwódką.

1, 5, 10, 20, 25 i 100 ampułek zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji, pakowanych w blister z PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I, oznaczona czerwonym punktem i zieloną obwódką.

1, 5, 10, 20, 25 i 100 ampułek zawierających 2 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji, pakowanych w blister z PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji może być rozcieńczany do stężeń od 0,2 mg/ml do 5,0 mg/ml, wykazując stabilność przez okres 24 godzin po zmieszaniu z 4,2% roztworem wodorowęglanu sodu i roztworem Ringera oraz przez okres 5 dni po zmieszaniu z następującymi roztworami do infuzji:

- 0,9% roztwór chlorku sodu
- 0,18% roztwór chlorku sodu i 4% glukoza (dekstroza)
- mleczan sodu
- 5% glukoza (dekstroza)

Poniższa tabela pokazuje stężenia, które osiąga się po rozcieńczeniu wodą do wstrzykiwań.

Rozcieńczanie produktu leczniczego Tramadol Krka 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji i produktu leczniczego Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji:

Woda do wstrzykiwań		Osiągane stężenia
Tramadol Krka 50 mg/mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji	Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji	
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

Przykład: Podawanie dawki 1,5 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała u dziecka o masie 45 kg. Konieczne jest podanie 67,5 mg tramadolu chlorowodorku. W tym celu należy rozcieńczyć 2 ml produktu leczniczego Tramadol Krka 50 mg/mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji (co odpowiada 2 ampułkom 1 ml) lub 2 ml produktu leczniczego Tramadol Krka 100 mg/2 mL roztwór do

wstrzykiwań/infuzji (co odpowiada 1 ampule 2 ml) z 4 ml wody do wstrzykiwań. Daje to stężenie 16,7 mg/ml tramadolu chlorowodoru. Należy podać 4 ml rozcieńzonego roztworu (około 67 mg tramadolu chlorowodoru).

Niewykorzystaną zawartość otwartych ampulek produktu leczniczego Tramadol Krka roztwór do wstrzykiwań/infuzji należy wyrzucić.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tramadol Krka, 50 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/infuzji: 24584
Tramadol Krka, 100 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań/infuzji: 24585

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.02.2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.07.2024