

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Krka, 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Korpus kapsułki jest biały, a jej wieczko niebieskie. Kapsułki wypełnione są białym lub prawie białym proszkiem. Kapsułka ma rozmiar 4. Długość wypełnionych kapsułek wynosi 14-15 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu od umiarkowanego do silnego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

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.

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 dzienna dawka
Tramadol Krka	50-100 mg co 4 do 6 godzin (1 do 2 kapsułek twardych) (patrz punkt 5.1)	400 mg (do 8 kapsułek twardych)

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 (100 mg tramadolu chlorowodorku).

Ból ostry: Zwykle konieczna jest początkowa dawka 100 mg. Kolejne dawki 50 lub 100 mg należy podawać w odstępach 4-6 godzinnych, a czas trwania leczenia powinien być dostosowany do potrzeb klinicznych.

Ból w przebiegu chorób przewlekłych: Zaleca się początkową dawkę 50 mg, a następnie stopniowe zwiększanie w zależności od nasilenia bólu. Konieczność kontynuowania leczenia należy oceniać w regularnych odstępach czasu, ponieważ zgłaszano przypadki objawów z odstawienia i uzależnienia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Tramadol Krka w postaci kapsułek nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Osoby starsze

U pacjentów w wieku do 75 lat, u których nie stwierdza się klinicznych objawów niewydolności wątroby i nerek zazwyczaj nie ma konieczności dostosowywania dawki. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być dłuższa. Dlatego, jeśli to konieczne, odstępy pomiędzy dawkami należy wydłużyć w zależności od potrzeb pacjenta.

Niewydolność nerek, dializoterapia i niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest wolniejsza. U tych pacjentów zależnie od potrzeb, należy dokładnie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Kapsułki należy przyjąć w całości, nie należy ich dzielić ani rozgryzać; popić wystarczającą ilością płynu, stosować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Czas stosowania

Produktu leczniczego Tramadol Krka nie należy w żadnym wypadku podawać dłużej niż jest to absolutnie konieczne. Jeśli wymagane jest długotrwałe leczenie bólu produktem leczniczym Tramadol Krka ze względu na charakter i ciężkość choroby, należy dokładnie i regularnie kontrolować pacjenta (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 jest przeciwwskazany:

- W przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W ostrym zatruciu alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub innymi psychotropowymi produktami leczniczymi.
- U pacjentów przyjmujących inhibitory MAO lub którzy przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów z padaczką niewłaściwie kontrolowaną farmakologicznie.
- W leczeniu zespołu odstawienia narkotyków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Tramadol Krka u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanym przyczynie, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub czynności oddechowej i podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

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

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może być większe w przypadku przekroczenia maksymalnej zalecanej dawki dobowej tramadolu (400 mg). Ponadto, tramadol może zwiększać ryzyko napadów u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką lub osoby podatne na występowanie drgawek powinny być leczone tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z depresją oddechową lub w przypadku jednoczesnego podawania leków mających działanie hamujące na OUN (patrz punkt 4.5), lub jeśli została znacznie przekroczona zalecana dawka (patrz punkt 4.9), ponieważ w takich sytuacjach nie można wykluczyć wystąpienia depresji oddechowej.

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 wczesne próby 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 odpowiednim substytutem w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów. Choć tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie wykazuje on zdolności łagodzenia objawów 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 odstawienia.

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.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, 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 jednocześnie z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed podaniem opioidowego leku przeciwbólowego - petydyny, zaobserwowano zagrażające życiu interakcje w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i układu krążenia.

Nie można wykluczyć podobnych interakcji pomiędzy inhibitorami MAO i produktem leczniczym Tramadol Krka.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Krka z innymi produktami leczniczymi, wykazującymi ośrodkowe działanie depresyjne, w tym z alkoholem, może nasilać jego działanie na OUN (patrz punkt 4.8).

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.

Z przeprowadzonych dotychczas badań farmakokinetycznych wynika, że przy jednoczesnym lub uprzednim stosowaniu cymetydyny (która należy do inhibitorów aktywności enzymów wątrobowych) istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji.

Jednoczesne lub uprzednie stosowanie karbamazepiny (induktor enzymów wątrobowych) może zmniejszać działanie przeciwbólowe i skracać czas działania tramadolu.

Tramadol może wywoływać drgawki oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny-norepinefryny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyszotyczne i inne produkty lecznicze, obniżające próg drgawkowy (takie jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

Jednoczesne stosowanie w celach leczniczych tramadolu i leków wykazujących działanie serotoninergiczne, np. wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitorów MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz mirtazapiny, 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. warfaryny) ze względu na doniesienia o podwyższeniu wartości wskaźnika INR i zwiększonej częstości występowania krwawień i wybroczyn u niektórych pacjentów.

Inne substancje czynne o znanym działaniu hamującym aktywność CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja), a także najprawdopodobniej metabolizm czynnego metabolitu O-demetylowanego. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie jest znane (patrz punkt 4.8).

W ograniczonej liczbie badań przed- lub pooperacyjne podawanie ondansetronu (przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃), prowadziło do zwiększenia zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bardzo duże dawki tramadolu wpływały na rozwój narządów wewnętrznych, proces kostnienia oraz śmiertelność noworodków. Tramadol przenika przez łożysko. Brak wystarczających dowodów na bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży ludzkiej. W związku z tym Tramadolu Krka nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Tramadol - podany przed porodem lub w jego trakcie - nie wpływa na skurcze macicy. U noworodków może wywoływać zmiany w częstości oddechów, które zwykle nie są istotne klinicznie. Długotrwałe stosowanie w czasie ciąży może prowadzić do objawów z odstawienia 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 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

Obserwacje 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, nawet jeśli jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami, może powodować takie objawy, jak senność i zawroty głowy, w związku z czym może on upośledzać reakcje kierowców i operatorów maszyn. Takie działanie obserwuje się zwłaszcza przy jednoczesnym przyjęciu innych substancji psychotropowych lub spożywaniu alkoholu.

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 określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i zawroty głowy, które występują u więcej niż 10% pacjentów.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i wstrząs anafilaktyczny.	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zmiany apetytu.	Hipoglikemia.
Zaburzenia psychiczne				Omamy, splątanie, zaburzenia snu, majaczenie, stany lękowe i koszmary senne. Po przyjęciu tramadolu mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące sfery psychicznej, przy czym ich nasilenie i charakter może być różny (zależy od osobowości pacjenta i czasu stosowania omawianego produktu leczniczego). Należą do nich zmiany nastroju (zwykle euforia, czasami dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj obniżona aktywność, niekiedy nadaktywność) oraz zaburzenia sfery poznawczej i sensorycznej (np. zaburzenia zdolności podejmowania decyzji, zaburzenia percepcji). Może	

				<p>wystąpić uzależnienie od leków.¹</p> <p>Objawy zespołu odstawienia leku, podobne do tych występujących podczas odstawienia opiatów, mogą przejawiać się poprzez: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezję, 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 dezorientacja, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).</p>	
--	--	--	--	--	--

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy.	Ból głowy, senność.		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).	Zespół serotoninowy.
Zaburzenia oka				Zwężenie źrenic, rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie.	
Zaburzenia serca			Niekorzystny wpływ na regulację układu krążenia (palpitacje, tachykardia). Te działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza po podaniu dożylnym i u pacjentów podczas wysiłku fizycznego.	Bradykardia.	
Zaburzenia naczyniowe			Niekorzystny wpływ na regulację układu krążenia (niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść		

			sercowo-naczyniowa). Te działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza po podaniu dożylnym i u pacjentów podczas wysiłku fizycznego.		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Depresja oddechowa, nudności. Jeśli zalecane dawki zostaną znacznie przekroczone, a inne leki o działaniu depresyjnym są podawane jednocześnie (patrz punkt 4.5), może wystąpić depresja oddechowa. Obserwowano przypadki zaostrzenia astmy, chociaż związek przyczynowy nie został ustalony.	Czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności.	Wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej.	Odruch wymiotny; dolegliwości żołądkowo-jelitowe (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		Nadmierna potliwość.	Reakcje skórne (np. świąd, zaczerwienienie skóry, pokrzywka).		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Osłabienie motoryczne.	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zaburzenia mikcji (dysuria i zatrzymanie moczu).	
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania		Zmęczenie.			
Badania diagnostyczne				Zwiększenie ciśnienia krwi.	

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 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

W zasadzie objawy przedawkowania tramadolu są podobne do występujących po innych ośrodkowo działających lekach przeciwbólowych (opiodach). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic,

wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki, zahamowanie oddychania 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 krążenie. 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 razie zatrucia postaciami farmaceutycznymi stosowanymi doustnie poleca się ich usunięcie żołądka i jelit za pomocą węgla aktywnego lub poprzez opróżnienie żołądka, lecz jedynie w ciągu 2 godzin od przyjęcia tramadolu przez pacjenta. Stosowanie ww. sposobów po upływie dłuższego czasu może być uzasadnione w przypadku zatrucia wyjątkowo dużymi dawkami.

Tramadol jedynie w niewielkim stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też metody te, jako nieskuteczne, nie mogą być używane jako jedyny sposób leczenia w przypadkach ostrych zatruc produktem leczniczym Tramadol Krka.

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 do 1/6 działania morfiny.

Dzieci i młodzież

Efekty podania dojelitowego i pozajelitowego tramadolu zbadano w trakcie badań klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów w przedziale wiekowym od noworodków do 17 lat. Wskazania do leczenia bólu w przeprowadzonych badaniach obejmowały ból po operacji (głównie w obrębie jamy brzusznej), po chirurgicznym usunięciu zęba, ból z powodu 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 2mg/kg na dobę lub wielokrotnych dawkach do 8mg/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 niskiej dawce. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa tramadolu był podobny u dorosłych i dzieci powyżej 1 rż. (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 ze słabego 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. Pomędzy 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.

Wydalanie

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 r.ż. 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 liniowy profil farmakokinetyczny 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 system 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 pod postacią zaburzeń kostnienia oraz opóźnionego wykształcenia ujścia pochwy i otwarcia oczu. Nie stwierdzono wpływu leku na płodność samców. Po dużych dawkach (50 mg/kg na dobę i większych) obserwowano zmniejszoną częstość ciąży u samic. 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 chlorowodorku 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

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Talk
Magnezu stearynian (E 470b)

Oślonka kapsułki – korpus:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Oślonka kapsułki – wieczko:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium: 10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 kapsułek twardych w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Pozwolenie nr 24847

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2018 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.10.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.07.2024