

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Kalceks, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Jedna ampułka (1 ml) zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Jedna ampułka (2 ml) zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji (iniekcja/infuzja).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból. Poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi, nie należy stosować dawki większej niż 400 mg tramadolu chlorowodorku na dobę (np. w przypadku bólu nowotworowego lub bólu pooperacyjnego).

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, produkt leczniczy Tramadol Kalceks należy stosować jak poniżej:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

W zależności od intensywności bólu, 50-100 mg tramadolu (odpowiadające 1-2 ml Tramadolu Kalceks) należy stosować co 4-6 godzin. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 400 mg tramadolu chlorowodorku.

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

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

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest przedłużona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

Dzieci do lat 12

Nie należy stosować produktu leczniczego Tramadol Kalceks u dzieci które nie ukończyły pierwszego roku.

U dzieci do lat 12, dawka jednorazowa to 1-2 mg/kg masy ciała. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 8 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała, a w sumie nie może być ona większa niż 400 mg tramadolu chlorowodorku.

Sposób podawania

Podanie dożylnie, należy podawać powoli 1 ml (50 mg tramadolu chlorowodorku) na minutę, domięśniowo lub podskórnie. Tramadol Kalceks można rozcieńczyć w rozcieńczalniku do infuzji (np. w 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy) i podawać w infuzji.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania znajduje się w punkcie 6.6.

Cele leczenia i przerwanie stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tramadol Kalceks 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).

Czas podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Tramadol Kalceks jest przeciwwskazany:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- w razie ostrego zatrucia alkoholem, nasennymi produktami leczniczymi, przeciwbólowymi produktami leczniczymi, opioidami lub innymi psychotropowymi produktami leczniczymi;
- u pacjentów którzy przyjmują lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie stosowali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów z padaczką nie poddającą się leczeniu;
- w leczeniu uzależnienia od opioidów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol Kalceks należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, u pacjentów po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń ośrodka oddechowego lub jego czynności oraz w razie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Tramadol Kalceks u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na opiaty.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zahamowaną czynnością ośrodka oddechowego, jednocześnie stosujących leki hamujące czynność OUN (patrz punkt 4.5) lub podczas stosowania

dawk większych niż zalecana (patrz punkt 4.9), ponieważ w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości zahamowania oddychania.

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> <toksyczności> opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

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

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

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. <Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów>.

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.

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

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Tramadol Kalceks, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. Opioid Use Disorder). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Kalceks może prowadzić do wystąpienia OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Tramadol Kalceks 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 Kalceks 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 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.

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.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobową tramadolu chlorowodoru 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 lub osoby podatne na występowanie drgawek powinny być leczone tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory MAO

Tramadol Kalceks nie powinien być stosowany jednocześnie z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, ośrodka oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia takich samych reakcji po zastosowaniu tramadolu.

Cymetydyna

Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że w przypadku jednoczesnego stosowania lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitora enzymatycznego) nie zachodzą istotne kliniczne interakcje tych produktów leczniczych.

Karbamazepina

W przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania karbamazepiny (induktor enzymatyczny) działanie przeciwbólowe może ulec osłabieniu a czas działania tramadolu skróceniu.

Produkty lecznicze hamujące OUN

Produkt leczniczy Tramadol Kalceks może spowodować nasilenie objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego w razie jego jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie produktu Tramadol Kalceks i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne i inne leki obniżające próg drgawkowy (takie jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).

Skojarzone leczenie tramadolem oraz serotoninergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować zespół serotoninowy, stan mogący zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pochodne kumaryny

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną) ze względu na ryzyko zwiększenia wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.

Inhibitory CYP3A4

Inne substancje aktywne znane jako inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie zostało do końca zbadane (patrz punkt 4.8).

Ondansetron

W niektórych przypadkach opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których przed lub po zabiegu operacyjnym zastosowano lek przeciwwymiotny, antagonistę receptorów serotoninowych 5-HT₃, ondansetron.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ tramadolu stosowanego w bardzo dużych dawkach na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków. Tramadol przenika przez barierę łożyskową. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w czasie ciąży nie zostało ustalone, dlatego nie należy stosować tramadolu u kobiet w ciąży.

Tramadol podawany w okresie przed- i okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

Karmienie piersią

U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę 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 przerwanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

Płodność

Dane uzyskane w wyniku obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazywały na to, by tramadol wpływał na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowanie produktu Tramadol Kalceks nawet w zalecanych dawkach, może powodować objawy takie jak senność, zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami psychotropowymi.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej są zdefiniowane według systemu klasyfikacji MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne (takie jak: duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczyniowo-nerwowy) oraz anafilaksja.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia czynności serca (kołatanie serca, tachykardia). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas podawania dożylnych postaci farmaceutycznych tramadolu oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Rzadko: bradykardia.

Badania diagnostyczne

Rzadko: wzrost ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zaburzenia czynności układu krążenia (niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść sercowo-naczyniowa). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy.

Często: bóle głowy, senność.

Rzadko: parestezje, drżenia, drgawki typu padaczkowego, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia, zaburzenia mowy.

Drgawki występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu lub po leczeniu skojarzonym z produktami leczniczymi mogącymi obniżyć próg drgawkowy (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Nieznana: zespół serotoninowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: zmiany apetytu.

Nieznana: hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: omamy, stan splątania, zaburzenia snu, majaczenie, niepokój i koszmary senne.

Po zastosowaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, zmienne pod względem nasilenia i objawów (zależne od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia). Mogą to być zaburzenia nastroju (zazwyczaj euforia, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie) oraz zmiany w zdolności odczuwania i rozpoznawania (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie.

Możliwe jest wystąpienie reakcji odstawiennych. Przypominać mogą objawy po odstawieniu opioidów, takie jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Innymi objawami, które opisywane są bardzo rzadko, mogą być: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. stan splątania, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Zaburzenia oka:

Rzadko: mioza, nieostre widzenie, nadmierne rozszerzenie źrenic (mydriaza).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: zahamowanie oddychania, duszność.

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

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

Nieznana: czkawka.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty, zaparcia, suchość jamy ustnej.

Niezbyt często: odruchy wymiotne, dolegliwości ze strony żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: W kilku pojedynczych przypadkach odnotowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w związku z czasowym zastosowaniem tramadolu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne pocenie się.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśni szkieletowych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zaburzenia oddawania moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: uczucie zmęczenia.

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Kalceks, 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

PL-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

W zasadzie objawy przedawkowania tramadolu są podobne do występujących po innych ośrodkowo działających lekach przeciwbólowych (opiodach). Przede wszystkim należą do nich: 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) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i układ krążenia.

Odrutką 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 doustnymi, zaleca się ich usunięcie z żołądka i jelit za pomocą węgla aktywowanego lub poprzez płukanie żołądka, lecz w czasie 2 godzin od przyjęcia tramadolu przez pacjenta. Stosowanie tych metod w późniejszym czasie może być uzasadnione w przypadku zatrucia wyjątkowo dużymi dawkami lub postaciami o przedłużonym uwalnianiu.

Tramadol w niewielkim stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. W związku z tym metody te, jako niecałkowicie skuteczne, nie mogą być stosowane jako jedyny sposób leczenia w przypadku ostrych zatruc produktem leczniczym Tramadol Kalceks.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, inne opioidy, kod ATC: N02AX02

Mechanizm działania

Tramadol należy do opiodowych leków przeciwbólowych, o działaniu ośrodkowym. Jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opiodowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Innymi mechanizmami działania przeciwbólowego są: hamowanie neuronalnego wychwyty zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

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

Dzieci i młodzież

Efekty podania dojelitowego i pozajelitowego tramadolu zbadano w trakcie badań klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów pediatrycznych w przedziale wiekowym od noworodków do

17 lat. Wskazania do leczenia bólu w tych badaniach obejmowały ból pooperacyjny (głównie brzuszny), ból po chirurgicznej ekstrakcji zęba oraz ból w wyniku złamania, oparzenia i urazów, jak również innych stanach bólowych, które mogą wymagać leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

Przy pojedynczych dawkach do 2 mg/kg lub dawkach wielokrotnych do 8 mg/kg na dobę (maksymalnie 400 mg na dobę) skuteczność tramadolu okazała się lepsza od placebo i lepsza lub równa w odniesieniu do paracetamolu, nalbufiny, petydyny lub niskich dawek morfiny.

Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa tramadolu był podobny u dorosłych pacjentów oraz dzieci powyżej jednego roku (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu domięśniowym produktu leczniczego u ludzi, tramadol jest wchłaniany szybko i całkowicie: maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) jest osiągane po 45 minutach, przy biodostępności bliskiej 100%.

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

Tramadol przenika barierę krew-mózg i barierę łożyskową. Niewielkie ilości tramadolu oraz jego metabolitu po O-demetylacji stwierdzono w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

Inhibicja jednego lub dwóch typów izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6 biorących udział w biotransformacji tramadolu, mogą mieć istotny wpływ na stężenie w osoczu tramadolu lub jego aktywnego metabolitu.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalone przez nerki. Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalenie z moczem 90% przyjętej dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi blisko 6 godzin, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów powyżej 75 lat, może zostać przedłużony o współczynnik 1,4. U pacjentów z marskością wątroby, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi $13,3 \pm 4,9$ godziny (dla tramadolu) oraz $18,5 \pm 9,4$ godziny (dla O-demetylotramadolu), w szczególnych przypadkach – odpowiednio 22,3 i 36 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <5 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji dla tramadolu wynosił $11 \pm 3,2$ godziny oraz dla O-demetylotramadolu $16,9 \pm 3$ godziny, a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 oraz 43,2 godziny.

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie w wyniku N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Tylko O-demetylotramadol jest czynny farmakologicznie. Stwierdza się ilościowe istotne różnice osobnicze co do stężenia innych metabolitów. Jak dotąd w moczu wykryto 11 różnych metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol jest od 2 do 4 razy silniejszy od substancji pierwotnej. Okres półtrwania $t_{1/2\beta}$ (6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 godziny (od 5,4 do 9,6 godziny) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Tramadol wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych. Zależność między stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym jest proporcjonalna do dawki, ale charakteryzuje się zmiennością w pojedynczych przypadkach. Zazwyczaj po podaniu skutecznej dawki stężenie w osoczu wynosi 100-300 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu po pojedynczym oraz wielokrotnym podaniu doustnym pacjentom w wieku od 1 do 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.

U dzieci w wieku poniżej 1 roku, farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu była badana, lecz nie w pełni scharakteryzowana. Dane pochodzące z badań tej grupy wiekowej, wskazują, że

u noworodków tempo powstawania O-demetylotramadolu z udziałem CYP2D6 stale wzrasta oraz poziom aktywności CYP2D6 występujący u dorosłych, dzieci osiągają około 1 roku życia. Dodatkowo, niedojrzały układ glukuronidacji oraz niedojrzałe funkcje nerek mogą zmniejszać szybkość eliminacji i powodować akumulację O-demetylotramadolu u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas systematycznego podawania tramadolu doustnie i parenteralnie szczurom i psom, przez 6-26 tygodni oraz podawania psom doustnie przez 12 miesięcy, badania hematologiczne, biochemiczne i histologiczne nie wykazały żadnych zmian mogących mieć związek z podawaniem tramadolu. Jedynie po podaniu dawek znacząco przekraczających zakres terapeutyczny, obserwowano objawy ze strony układu nerwowego: niepokój, ślinotok, drgawki i zmniejszony przyrost masy ciała. Szczury i psy tolerowały dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc., a psy także dawki doodbytnicze 20 mg/kg mc. bez żadnych działań niepożądanych.

U szczurów tramadol w dawkach powyżej 50 mg/kg mc./dobę wywoływał działanie toksyczne u samic i zwiększał śmiertelność szczurzych noworodków. U potomstwa występowało opóźnienie rozwoju objawiające się zaburzeniami kostnienia szkieletu oraz opóźnionym otwieraniem oczu i ujścia pochwy. Płodność samców i samic szczurów pozostawała niezaburzona. Po zastosowaniu wyższych dawek (co najmniej 50 mg/kg/dobę), obserwowano zmniejszoną liczbę ciężarnych samic. U królików działanie toksyczne u ciężarnych samic oraz anomalie kostnienia u potomstwa obserwowano po podaniu dawek większych niż 125 mg/kg mc.

W niektórych układach testowych *in vitro* uzyskiwano dowody, na mutagenne działanie tramadolu. Badania *in vivo* nie wykazały takiego działania.

Przeprowadzono również badania nad rakotwórczością tramadolu chlorowodoru u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak jakiegokolwiek związku między podawaniem tramadolu a częstością występowania nowotworów. W badaniach na myszach, zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalność na gruczolaki komórek wątrobowych (zależnie od dawki, zwiększenie nieznamiennie statystycznie, począwszy od dawki 15 mg/kg mc.) oraz zwiększenie częstości występowania nowotworów płuc u samic (znamiennie statystycznie ale niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tramadol Kalceks nie powinien być stosowany jednocześnie z roztworami do wstrzykiwań diklofenaku, indometacyny, fenylbutazonu, diazepam, midazolamu, flunitrazepamu oraz glicerolu triazotanu. Wykaz produktów leczniczych, z którymi nie wolno mieszać produktu Tramadol Kalceks znajduje się w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po otwarciu ampułki produkt leczniczy powinien być podany natychmiast.

Stabilność fizyczna i chemiczna została określona w czasie 48 godzin, w temperaturze 25°C z dodatkiem roztworów 0,9% chlorku sodu i 5% glukozy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, należy natychmiast użyć otwartego/rozcieńczonego leku, chyba, że metoda otwierania/rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli lek nie jest używany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać i nie przechowywać w lodówce.

Przechowywanie produktu leczniczego po rozcieńczeniu zostało przedstawione w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml lub 2 ml ampulka z bezbarwnego szkła typu I z linią przełamania lub z punktem OPC.

5 ampulek w osłonce z PVC lub 10 ampulek (w dwóch osłonkach po 5 ampulek każda) w tekturowym pudełku.

100 ampulek (20 osłonek po 5 ampulek każda) w tekturowym pudełku (opakowanie szpitalne).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności

Do jednorazowego użytku.

Tramadol można rozcieńczać roztworem 0,9% chlorku sodu lub 5% glukozy.

Obliczanie wstrzykiwanej objętości

- 1) Obliczanie całkowitej wymaganej dawki chlorowodorku tramadolu (mg): pomnożyć masę ciała (kg) przez dawkę (mg/kg).
- 2) Obliczanie wstrzykiwanej objętości rozcieńczonego roztworu (ml): podzielić całkowitą dawkę (mg) przez żądane stężenie (mg/ml, patrz tabela poniżej).

Tabela: Rozcieńczanie produktu leczniczego Tramadol Kalceks, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

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

Zgodnie z wyliczeniami należy rozcieńczyć zawartość ampulki produktu leczniczego Tramadol Kalceks poprzez dodanie odpowiedniego roztworu do rozcieńczania, wymieszać i podać wyliczoną objętość rozcieńczonego roztworu.

Wyrzucić pozostałą ilość roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: + 371 67083320
e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia: 24390

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

24/11/2017

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

06/06/2024