CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramal, 50 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: tramadolu chlorowodorek.

1 ampułka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*).
1 ampułka z 2 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 2 ml, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu".

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty bezbarwny roztwór.

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.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, produkt leczniczy Tramal należy stosować jak niżej:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:
50-100 mg tramadolu chlorowodorku co 4-6 godzin (patrz punkt 5.1).

Nie należy stosować tramadolu 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.

Dzieci w wieku powyżej 1 roku:
Dawka jednorazowa: 1-2 mg/kg masy ciała.

Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 8 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała, lecz w sumie nie większej niż 400 mg tramadolu chlorowodorku.
Osoby starsze:
Dostosowanie dawki nie jest zwykle 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.
W stanach ciężkiej niewydolności nerek i (lub) ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie produktu leczniczego Tramal nie jest zalecane.

Sposób podawania
Podanie domięśniowe, dożylne, podskórne lub w infuzji dożylnej. Produkt leczniczy Tramal należy wstrzykiwać powoli lub rozcieńczyć w rozcieńczalniku do infuzji 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 Tramal 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

Tramal jest przeciwwskazany:
- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w razie ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub innymi psychotropowymi produktami leczniczymi,
- u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie zażywali 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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tramal i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne substancje, może powodować nadmierne uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę lub śmierć. Ze względu na takie zagrożenia jednoczesne przepisywanie takich leków o działaniu uspokajającym powinno być ograniczone do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Tramal jednocześnie z uspokajającymi lekami, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu środków, a czas jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Stan pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i nadmiernego uspokojenia. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

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 4.8 i 4.9), ponieważ w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości zahamowania oddychania.

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.

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 i 4.9).
Jeśli jednoczesne przyjmowanie z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.
Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.
Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Zazwyczaj odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobowa leku przekracza zalecaną maksymalną dawkę dobową (400 mg). Ponadto tramadol może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką w wywiadzie oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego powinny być leczone tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

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

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Tramal 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 Tramal 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.

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.

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 uśmierzenia 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu Tramal z inhibitorami MAO jest przeciwwskazane (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 produktu Tramal.

Produkt leczniczy Tramal 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).

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne:
Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych lub gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina), zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, niedociśnienia, głębokiej sedacji, śpiączki lub zgonu na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

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

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

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi i innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak buproprion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkt 4.4 i 4.8).
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną) ze względu na doniesienia o zwiększeniu wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.

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

W nielicznych pracach opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których przed lub po zabiegu operacyjnym zastosowano, jako lek przeciwwymiotny, antagonistę receptorów serotoninowych 5-HT_3 - 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 łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone. Z tego powodu produktu Tramal nie należy stosować 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 przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.
wki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

Płodność
Wyniki badań przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazywały na to, by tramadol wpływał na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nawet w zalecanych dawkach produkt Tramal może powodować objawy takie jak senność, zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami psychotropowymi.

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano poniżej:

Bardzo często	(≥1/10)
Często	(≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często	(≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko	(≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko	(<1/10 000)
Nieznana	częstość nie może być określona na postawie dostępnych danych

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

Zaburzenia naczyniowe:

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

Badania diagnostyczne:
Rzadko: wzrost ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Rzadko: zmiany apetytu.
Nieznana: hipoglikemia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Rzadko: zahamowanie oddychania, duszność.
Nieznana: czkawka.
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, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

Zaburzenia układu nerwowego:
Bardzo często: zawroty głowy.
Często: bóle głowy, senność.
Rzadko: zaburzenia mowy, parestezje, drżenia, drgawki typu padaczkowego, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia.
Drgawki występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu lub jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi obniżyć próg drgawkowy (patrz punkt 4.4 i 4.5).
Nieznana: zespół serotoninowy.

Zaburzenia psychiczne:
Rzadko: omamy, stan splątania, zaburzenia snu, majaczenie, niepokój i koszmary senne.
Po zastosowaniu produktu Tramal mogą wystąpić różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, zmienne pod względem nasilenia i objawów, zależnie od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia. Mogą to być zaburzenia nastroju (zazwyczaj podniecenie, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie) oraz zmiany w zdolności odczuwania i rozpoznawania (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie. Mogą wystąpić objawy reakcji odstawiennych, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezja, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: 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 (zwężenie źrenic), nieostre widzenie, nadmierne rozszerzenie źrenic (mydriasis).

Zaburzenia żołądka i jelit:
Bardzo często: nudności.
Często: wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Niezbyt często: odruchy wymiotne, dolegliwości ze strony żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka.

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 wątroby i dróg żółciowych:
W kilku pojedynczych przypadkach zaobserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w związku czasowym z zastosowaniem tramadolu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Rzadko: zaburzenia oddawania moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia układu immunologicznego:
Rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczyniowo-nerwowy) i anafilaksja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Często: uczucie zmęczenia.

Uzależnienie od leków
Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramal, 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
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 (opioidach). 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 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.

W razie zatrucia postaciami farmaceutycznymi stosowanymi doustnie poleca się ich usunięcie z 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 2 godzin może być uzasadnione w przypadku zatrucia wyjątkowo dużymi dawkami lub postaciami o przedłużonym uwalnianiu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne opioidy, kod ATC: N02AX02.

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ, δ i κ, ze szczególnym powinowactwem do receptora μ. Inne mechanizmy składające się na jego działanie przeciwbólowe to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w zalecanym zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Ma on również mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na l/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 1 roku życia (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu domięśniowym u ludzi, tramadol jest wchłaniany szybko i całkowicie: maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) jest osiągane po upływie 45 minut przy biodostępności prawie 100%. U ludzi około 90% tramadolu jest wchłaniane po podaniu doustnym (produkt leczniczy Tramal w postaci kapsułek). Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 0,38 ± 0,18 godziny.

Porównanie obszaru pod krzywą przedstawiającą stężenie tramadolu w surowicy (AUC) po podaniu doustnym i dożylnym pokazuje biodostępność w zakresie 68 ± 13% dla tramadolu w postaci kapsułek. W porównaniu z innymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi całkowita biodostępność tramadolu w postaci kapsułek jest ekstremalnie wysoka.

Maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 2 godzinach od zastosowania tramadolu

w postaci kapsułek.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Tramal Retard 100, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie w surowicy C_{max}=141 ± 40 ng/ml jest osiągane po 4,9 godziny; po zastosowaniu produktu leczniczego Tramal Retard 200, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu C_{max}=260 ± 62 ng/ml jest osiągane po upływie 4,8 godziny.

Farmakokinetyka tramadolu w postaci tabletek i kropli doustnych nie różni się znacząco od farmakokinetyki tramadolu w postaci kapsułek w odniesieniu do stopnia biodostępności, którego miarą jest AUC. Istnieje 10% różnicy w C_{max} pomiędzy tramadolem w postaci kapsułek i tabletek. Czas do osiągnięcia C_{max} wynosił 1 godzinę dla produktu leczniczego Tramal krople doustne, roztwór, 1,5 godziny dla tramadolu w postaci tabletek i 2,2 godziny dla tramadolu w postaci kapsułek, co wkazuje na szybkie wchłanianie płynnych postaci doustnych.

Całkowita biodostępność Tramalu w postaci czopków wynosi 78 ± 10%.

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta}$ = 203 +/- 40 l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Bardzo niewielkie jego ilości oraz metabolitu po O-demetylacji stwierdzono w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

Okres półtrwania $t_{1/2,\beta}$ w fazie eliminacji wynosi około 6 godzin, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów powyżej 75 lat może on zostać przedłużony o współczynnik 1,4.

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie w wyniku N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest czynny farmakologicznie. Stwierdza się ilościowe istotne różnice osobnicze co do stężenia innych metabolitów. Jak dotąd wykryto w moczu jedenaście różnych metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol jest od 2 do 4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Jego 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.
Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w surowicy wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w metabolizmie tramadolu.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki.
Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% przyjętej dawki.
U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania ulega wydłużeniu.
U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 13,3 ± 4,9 godziny (dla tramadolu) oraz 18,5 ± 9,4 godziny (dla O-demetylotramadolu), w skrajnych przypadkach - odpowiednio 22,3 i 36 godzin.
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <5 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji dla tramadolu wynosił 11 ± 3,2 godziny oraz dla O-demetylotramadolu 16,9 ± 3 godziny, a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 godziny i 43,2 godziny.

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.
Zależność pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym jest proporcjonalna do dawki, lecz 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 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 akumulację O-demetyltramadolu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku powtarzanego podawania szczurom i psom tramadolu doustnie i parenteralnie 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 znacznie przekraczających zakres terapeutyczny obserwowano objawy ze strony układu nerwowego: niepokój, ślinienie, drgawki i zmniejszony przyrost masy ciała. Szczury i psy tolerowały dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. i 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. W badaniach toksykologicznych wymaganych do rejestracji nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic. Opublikowane dane sugerują niekorzystny wpływ tramadolu u gryzoni na funkcje seksualne i jądra samców, potencjalnie powodując upośledzenie płodności.

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. Zgodnie z dotychczas zebraną wiedzą tramadol może być zaliczony do substancji niemutagennych.

Przeprowadzono także badania nad rakotwórczością tramadolu chlorowodorku 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 z komórek wątrobowych (zależne od dawki, nieznamienne statystycznie zwiększenie, począwszy od dawki 15 mg/kg mc.) oraz zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic (znamienne statystycznie ale niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu octan trójwodny
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tramal, 50 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań nie powinien być stosowany jednocześnie z roztworami do wstrzykiwań diklofenaku, indometacyny, fenylbutazonu, diazepamu, flunitrazepamu, midazolamu, glicerolu triazotanu.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ampułek po 1 ml z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
5 ampułek po 2 ml z bezbarwnego szkła 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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania.

Szacowanie dotyczące objętości roztworu do wstrzyknięcia
1) szacowanie całkowitej dawki tramadolu chlorowodorku (mg): masa ciała (kg) x dawka (mg/kg mc.)
2) szacowanie objętości (ml) rozcieńczonego roztworu, która ma zostać wstrzyknięta:
należy podzielić całkowitą dawkę (mg) przez właściwe stężenie rozcieńczonego roztworu (mg/ml; patrz tabela poniżej).

Tabela: Rozcieńczanie produktu leczniczego Tramal, 50 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

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	Końcowe stężenie roztworu do wstrzykiwań po rozcieńczeniu (mg tramadolu chlorowodorku/ml)
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

Zgodnie z wyliczeniami należy rozcieńczyć zawartość ampułki produktu leczniczego Tramal poprzez dodanie odpowiedniego roztworu do rozcieńczania, wymieszać i podać wyliczoną objętość rozcieńczonego roztworu. Należy usunąć niewykorzystane resztki roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2538

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpnia 1993.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 sierpnia 2013.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO