

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Poltram, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml (co odpowiada 40 kroplom lub 8 aplikacjom z dozownika) zawiera 100 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, etanol i glikol propylenowy (E1520).

Każdy ml zawiera 200 mg sacharozy.

Każdy ml zawiera 161,8 mg etanolu 96%.

Każdy ml zawiera 124,5 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór, o zapachu miętowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle o średnim i dużym natężeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Doustnie: 50-100 mg tramadolu (20-40 kropli lub 4-8 naciśnieć z dozownika), co 4-6 godzin.

W bólach ostrych dawka początkowa wynosi zwykle 100 mg, a w bólach przewlekłych 50 mg.

Maksymalna dawka dobową dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat nie powinna być większa niż 400 mg tramadolu, z wyjątkiem szczególnych wskazań klinicznych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie zaleca się stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu 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 opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz też punkt 4.4). W przypadku ciężkiej niewydolności nerek i (lub) ciężkiej niewydolności wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Poltram.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Krople można stosować niezależnie od posiłków, z niewielką ilością płynu lub „na cukier”.

Cele leczenia i przerwanie stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Poltram 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 stosowania

Tramadolu nie należy pod żadnym pozorem stosować dłużej niż to jest bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli wymagane jest wielokrotne lub długotrwałe podawanie tramadolu ze względu na charakter i nasilenie choroby, należy wówczas prowadzić staranne i regularne monitorowanie pacjenta (wraz z przerwami w leczeniu, jeśli będzie to możliwe), aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności, leczenie produktem powinno być krótkotrwałe i pod ścisłą kontrolą lekarską.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne opioidowe leki przeciwbólowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostre zatrucie alkoholem, lekami przeciwbólowymi, nasennymi, przeciwbólowymi opioidowymi lub psychotropowymi.

Stosowanie inhibitorów MAO oraz okres do 14 dni po ich odstawieniu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Padaczka nieodpowiednio kontrolowana lekami.

Stosowanie w leczeniu uzależnień od opioidów oraz w zespole abstynencyjnym (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol należy stosować z wyjątkową ostrożnością u pacjentów: po urazach głowy, znajdujących się we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niewiadomego pochodzenia, z zaburzeniami oddechowymi lub zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego, z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na opioidy.

U niektórych pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach obserwowano drgawki. Ryzyko wystąpienia drgawek zwiększa się po przekroczeniu zalecanej dawki dobowej (400 mg), a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). U pacjentów z padaczką w wywiadzie lub u których występowały napady drgawek pochodzenia mózgowego, tramadol należy stosować tylko w wyjątkowych okolicznościach (jeżeli nie można zastosować innego produktu leczniczego lub innej metody uśmierzania bólu).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z depresją oddechową, a także podczas stosowania z innymi

produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na OUN (patrz punkt 4.5) lub w znacznym przekroczeniu zalecanych dawek (patrz punkty 4.8 i 4.9), gdyż nie można wykluczyć wystąpienia depresji oddechowej w tych przypadkach.

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 punkt 4.5, 4.8 oraz 4.9).

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

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

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

Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje 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.

Ryzyko przedawkowania

Przyjmowanie produktów zawierających tramadol w dużych dawkach, pojedynczo lub w połączeniu z innymi produktami działającymi depresyjnie na OUN, w tym z alkoholem, może spowodować zgon lekozależny. Zgony tramadolo-zależne występowały u pacjentów z zaburzeniami emocjonalnymi w wywiadzie, myślami lub próbami samobójczymi, jak również u pacjentów nadużywających w przeszłości leków uspokajających, przeciwlękowych, neuroleptyków, innych produktów hamujących OUN i alkoholu.

Pacjenta należy poinformować, aby nie przekraczał zalecanej dawki tramadolu. Ze względu na działanie depresyjne, tramadol należy ostrożnie przepisywać pacjentom, których stan wymaga stosowania leków uspokajających, przeciwlękowych, neuroleptyków, leków zwiotczających mięśnie, przeciwd depresyjnych i innych produktów działających depresyjnie na OUN. Pacjenta należy poinformować, aby nie stosował jednocześnie tramadolu z alkoholem ze względu na poważne działanie addycyjne tych środków (patrz też punkt 4.5).

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

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak produkt leczniczy Poltram, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Poltram może prowadzić do wystąpienia OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Poltram 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 używających wyrobów nikotynowych lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Poltram należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania produktu (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 leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów, ponieważ nie usuwa objawów występujących po odstawieniu morfiny, chociaż jest agonistą receptorów opioidowych (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek (patrz też punkt 4.2) długotrwale leczonych tramadolem, wskazane jest kontrolowanie stężenia tramadolu w osoczu.

W badaniu z zastosowaniem podtlenku azotu i tramadolu w anestezji (z przerywanym podawaniem enfluranu), tramadol zwiększał ryzyko wybudzenia w trakcie operacji. Dlatego jego zastosowanie w przypadku lekkiego znieczulenia ogólnego nie jest wskazane.

W dwóch badaniach z zastosowaniem tramadolu z izofluranem (podawanie ciągłe) w anestezji wykazano znaczne zmniejszenie głębokości znieczulenia lub wybudzenie w czasie operacji. Zgodnie z najnowszą praktyką, po podaniu silnego środka znieczulającego (wziwny lub dożylny), tramadol może być stosowany podczas operacji w ten sam sposób jak inne rutynowo stosowane leki przeciwbólowe.

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 działań 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.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Poltram zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt zawiera 161,8 mg alkoholu (etanolu 96%) w każdym ml. Ilość alkoholu w 1 ml tego produktu (co odpowiada 40 kroplom lub 8 aplikacjom z dozownika) jest równoważna mniej niż 4 ml piwa lub 2 ml wina.

Produkt zawiera 124,5 mg glikolu propylenowego w 1 ml roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory MAO

Tramadolu nie stosować jednocześnie z inhibitorami MAO, ponieważ zwiększają jego toksyczność (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.

Inne leki działające na OUN

Podczas jednoczesnego stosowania innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkoholu), mogą nasilać się działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).

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

Inhibitory lub induktory enzymów wątrobowych

Wyniki badań farmakodynamicznych wykazały, że w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitor enzymów wątrobowych) nie zachodzą istotne klinicznie interakcje między tymi produktami. Natomiast jednoczesne lub wcześniejsze podanie karbamazepiny (induktor enzymów wątrobowych) zmniejsza działanie przeciwbólowe i czas działania przeciwbólowego tramadolu.

Leki o mieszanym potencjale agonistyczno-antagonistycznym

Jednoczesne stosowanie tramadolu z lekami o mieszanym potencjale agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) nie jest wskazane ze względu na teoretyczną możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

Leki obniżające próg drgawkowy

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przy jednoczesnym stosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpachotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

Leki serotoninerгіczne

Jednoczesne terapeutyczne zastosowanie tramadolu i innych leków serotoninerгіcznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyту zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyту 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).

Pochodne kumaryny

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryna) ze względu na ryzyko wydłużenia czasu protrombinowego i wystąpienia wybroczyn na skórze u niektórych pacjentów.

Inhibitory CYP3A4

Inne leki z grupy inhibitorów CYP3A4, tj. ketokonazol i erytromycyna mogą spowolnić metabolizm tramadolu (N-demetylację) oraz aktywnego metabolitu (po O-demetylacji). Brak badań dotyczących znaczenia klinicznego tych interakcji (patrz punkt 4.8).

Sole litu

Teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia interakcji tramadolu z solami litu. Jednakże nie było doniesień o wystąpieniu takiej interakcji.

Chinidyna

W badaniu na 12 zdrowych ochotnikach wykazano, że chinidyna powoduje 25% zwiększenie C_{max} i AUC tramadolu (t_{max} pozostało niezmienione). Ponieważ wzrost C_{max} i AUC występował w zakresie terapeutycznym tramadolu, dostosowanie dawek nie jest wymagane.

Ondansetron

W ograniczonej liczbie badań podanie ondansetronu (leku przeciwwymiotnego, antagonisty receptorów 5-HT₃) przed lub po operacji zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Tramadol przenika przez barierę łożyska. Badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki tramadolu wpływają na rozwój narządów, proces kostnienia i umieralność noworodków. Nie wykazano natomiast działania teratogennego. Brak dowodów co do bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, dlatego nie powinien on być u nich stosowany.

Tramadol podawany w okresie przedporodowym 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 odstawienego 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet w zalecanych dawkach, produkt może wpływać na reakcje psychomotoryczne w stopniu zaburzającym zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w przypadku

jednoczesnego leczenia innymi lekami psychotropowymi.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn podczas stosowania produktu.

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych uszeregowano na podstawie następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występującymi objawami (u ponad 10% pacjentów) były nudności i zawroty głowy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk naczynioruchowy) oraz wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: zaburzenia łaknienia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: niepokój, omamy, dezorientacja, zaburzenia snu i koszmary senne.

Zaburzenia psychiczne były zmienne pod względem nasilenia i objawów; zależnie od osobowości pacjenta i czasu podawania produktu mogą to być np. zaburzenia nastroju (zazwyczaj podniecenie, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie), nadmierne zmęczenie oraz zmiany w zdolnościach do percepcji poznawczej i zmysłowej (np. zachowania decyzyjne, zaburzenia postrzegania). Może wystąpić uzależnienie.

Po nagłym odstawieniu mogą wystąpić objawy podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów: pobudzenie, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, hiperkineza, drżenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Inne działania niepożądane, które w rzadkich przypadkach występowały po odstawieniu tramadolu to: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, dzwonienie w uszach i inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. dezorientacja, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Poltram, 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).

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy.

Często: bóle głowy, senność.

Rzadko: parestezje, drżenie, depresja oddechowa, drgawki pochodzenia mózgowego, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenie.

Drgawki typu padaczkowego występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz w razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które mogą obniżyć próg drgawkowy (patrz punkt 4.4 i 4.5).

W razie zastosowania dawek znacząco większych niż zalecane oraz w razie jednoczesnego stosowania innych substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5) może wystąpić zahamowanie oddychania.

Nieznana: zaburzenia mowy, zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka

Rzadko: niewyraźne widzenie.

Nieznana: rozszerzenie źrenic.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia czynności serca (kołatanie serca, tachykardia), szczególnie po podaniu dożylnym oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Rzadko: bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zaburzenia czynności układu krążenia (hipotonia ortostatyczna, zapas naczyń sercowych), szczególnie po podaniu dożylnym oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Nieznana: zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: zahamowanie oddychania, duszność.

W czasie leczenia tramadolem opisywano również zaostrzenie przebiegu astmy oskrzelowej, jednak związku przyczynowego nie ustalono.

Nieznana: czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej.

Niezbyt często: odbijanie, podrażnienie przewodu pokarmowego (np. uczucie pełności w jamie brzusznej, ucisk w żołądku), biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W pojedynczych przypadkach po podaniu tramadolu występowało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierna potliwość.

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

Nieznana: obrzęki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie siły mięśni szkieletowych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie.

Badania diagnostyczne

Rzadko: wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

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

Objawy zatrucia tramadolem są podobne do objawów zatrucia innymi analgetykami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Należą do nich: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, depresja oddechowa aż do zatrzymania oddechu i zahamowanie perystaltyki.

Wystąpiło kilka przypadków zgonów w wyniku przypadkowego zażycia znacznych ilości samego tramadolu lub tramadolu w połączeniu z innymi produktami leczniczymi.

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Leczenie

Należy zastosować ogólnie przyjęte metody ratownicze.

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) i w zależności od objawów, podtrzymywać czynności oddechowe i czynność serca.

W razie zatrucia postaciami farmaceutycznymi tramadolu stosowanymi doustnie poleca się ich usunięcie z żołądka i jelit za pomocą węgla aktywnego lub wykonując płukanie 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.

Odrutką w przypadku depresji oddechowej jest nalokson. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam.

Eliminacja tramadolu poprzez hemodializę lub hemofiltrację jest znikoma, dlatego nie są zalecane jako jedyne metody stosowane w razie zatrucia tym produktem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; opioidy, kod ATC: N02AX02

Tramadol jest analgetykiem o działaniu ośrodkowym. Jest to nieselektywny, czysty agonista receptorów opioidowych μ , δ , κ , o wyższym powinowactwie do receptorów μ . Inne mechanizmy mogące nasilać jego działanie przeciwbólowe to zahamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz wspomaganie uwalniania serotoniny. W przeciwieństwie do morfiny tramadol nie wywiera depresyjnego wpływu na układ oddechowy. Nie zaburza on również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Czas działania wynosi 4-8 godzin. Przy podaniu dożylnym potencjał tramadolu jest określany na 1/10 do 1/6 potencjału morfiny.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów pediatrycznych: od noworodków do młodzieży w wieku 17 lat badano wpływ podawania doustnego i pozajelitowego tramadolu. Wskazania do leczenia bólu obejmowały ból po zabiegu chirurgicznym (głównie jamy brzusznej), ból po chirurgicznym usunięciu zębów, ból z powodu złamań, oparzeń i urazów oraz innych bolesnych stanów, które mogą wymagać leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

Po podaniu dawek jednorazowych do 2 mg/kg mc. lub po podaniu dawek wielokrotnych do 8 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 400 mg na dobę) wykazano większą skuteczność tramadolu niż placebo, większą lub równą skuteczność w porównaniu do paracetamolu, nalbufenu, petydyny lub mniejszych dawek morfiny.

Profil bezpieczeństwa tramadolu u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1. roku życia był podobny

(patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym tramadol wchłania się prawie całkowicie. Średnia całkowita biodostępność po podaniu pojedynczej dawki wynosi około 70% i zwiększa się do około 90% w stanie równowagi. W około 20% tramadol wiąże się z białkami osocza. Po podaniu tramadolu znakowanego radioaktywnym izotopem ^{14}C , przez nerki wydala się 90% podanej dawki, natomiast pozostałe 10% z kałem.

Profil farmakokinetyczny tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych jest liniowy. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) wynosi $6 \pm 1,5$ godz. u osób młodych. Farmakokinetyka tramadolu wykazuje niewielkie zróżnicowanie u pacjentów do 75 lat. U pacjentów powyżej 75 lat $t_{1/2\beta}$ wynosi $7,0 \pm 1,5$ godz. po podaniu doustnym.

Po podaniu doustnej dawki tramadolu 100 mg w postaci kapsułek lub tabletek młodym ochotnikom, stężenie w osoczu występowało po 15 do 45 minutach i wynosiło średnio $C_{\max}$ od 280 do 308 $\mu\text{g/l}$ i $t_{\max}$ od 1,6 do 2 godz.

Tramadol jest metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P450. Ulega przekształceniu do kilku metabolitów, głównie przez N- i O-demetylację. O-demetylotramadol jest najbardziej aktywnym farmakologicznie metabolitem, wykazującym działanie przeciwbólowe u gryzoni. U ludzi stężenie tego metabolitu wynosi 25% wartości stężenia niezmienionego tramadolu.

Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie tramadolu.

Ponieważ tramadol jest eliminowany zarówno na drodze metabolicznej jak i nerkowej, okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) może się wydłużyć u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji tramadolu wynosił $13,3 \pm 4,9$ godz., u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <5 ml/min) $11 \pm 3,2$ godz.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu po podaniu doustnym dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych pacjentom w wieku od 1. roku życia do 16 lat była generalnie zbliżona do farmakokinetyki u dorosłych przy dostosowaniu dawki do masy ciała, przy czym wyższa zmienność osobnicza była obserwowana u dzieci w wieku 8 lat i młodszych.

U dzieci poniżej 1. roku życia farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu była badana, jednak nie została w pełni określona. Informacje z badań obejmujących tę grupę wiekową wskazują, że szybkość tworzenia O-demetylotramadolu przez CYP2D6 wzrasta u noworodków w sposób ciągły i zakłada się, że u dzieci w wieku około 1. roku życia aktywność CYP2D6 osiąga poziom jak u osób dorosłych.

Ponadto nie w pełni ukształtowane układy glukuronidacji i niedojrzała czynność nerek mogą spowalniać tempo eliminacji i powodować gromadzenie się O-demetylotramadolu u dzieci poniżej 1. roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności ostrej i przewlekłej (gryzonie i psy) tramadol podawany w dawkach 10-krotnie wyższych niż zwykle stosowane u ludzi wykazywał działanie hepatotoksyczne. Objawy zatrucia były typowe jak dla opioidów: niepokój, ataksja, wymioty, drżenie, duszność i drgawki.

Podawanie tramadolu gryzoniom w dawkach odpowiadających stosowanym u człowieka lub większych przez okres całego życia tych zwierząt, nie powodowało działania karcynogennego ani mutagennego (*in vitro* i *in vivo*).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu sorbinian
Glikol propylenowy (E1520)
Sacharoza
Polisorbat 80
Olejek miętowy
Woda oczyszczona
Etanol 96%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego:
- po 10 ml (z zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym i z kroplomierzem)
- po 96 ml (z dozownikiem)
umieszczone wraz z ulotką w tekturowym pudełku.

Zakrętka jest wykonana z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), kroplomierz z pierścieniem gwarancyjnym jest wykonany z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE).

Dozownik wykonany jest z polipropylenu oraz polietylenu. Zamknięcie mocujące zakraplacz z głowicą na butelce wykonane jest z aluminium.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9690

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.12.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.09.2012 r.

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