

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Krka, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Tramadol Krka, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Tramadol Krka, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorku.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg tramadolu chlorowodorku.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg tramadolu chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	100 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu	150 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu	200 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Laktoza:	2,38 mg	2,37 mg	2,34 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tramadol Krka, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „T1” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

Tramadol Krka, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Jasno pomarańczowo-różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „T2” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

Tramadol Krka, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Różowawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „T3” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Produkt leczniczy Tramadol Krka jest wskazany do leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta na ból. Należy

podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból. Poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi nie należy stosować dawki większej niż 400 mg substancji czynnej na dobę.

Jeśli lekarz nie zaleci inaczej, produkt leczniczy Tramadol Krka należy stosować w następujący sposób:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Zwykle stosowaną dawką początkową jest 50 – 100 mg tramadolu chlorowodoru dwa razy na dobę, rano i wieczorem. W przypadku, gdy konieczne jest zastosowanie dawki początkowej niższej niż 100 mg, należy zastosować inny produkt leczniczy zawierający tramadolu chlorowodorek. Jeżeli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, dawkę można zwiększać stopniowo do 150 lub 200 mg tramadolu chlorowodoru dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci:

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

Osoby w podeszłym wieku:

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 chlorowodoru z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp między 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 pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta. W stanach ciężkiej niewydolności nerek i (lub) ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie produktu leczniczego Tramadol Krka, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecane.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować w całości, nie należy ich dzielić ani rozgryzać; popijać wystarczającą ilością płynu, stosować niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

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.

Cele leczenia i przerwanie stosowania

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

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Tramadol Krka 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

Tramadol należy stosować z wyjątkową ostrożnością w przypadkach uzależnienia od opioidów, po urazie głowy, we wstrząsie, w zaburzeniach świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń oddechowych lub zaburzeń czynności ośrodka oddechowego oraz w razie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

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

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

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 zalecane (patrz punkt 4.9), ponieważ w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości zahamowania oddychania.

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego — stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9).

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

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

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

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

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

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

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

Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leków (np. zbyt wczesne prośby o 5 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.

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

Jednoczesne stosowanie tramadolu i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu tramadolu jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas.

Należy uważnie obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe depresji oddechowej oraz uspokojenia. Z tego względu zdecydowanie zaleca się poinformować pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

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

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują: splątanie, sennosc, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak apetytu. 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% to 6,5%
Azjatycka	1,2% to 2%

Kaukaska	3,6% to 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północnoeuropejska	1% to 2%

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

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

Dzieci z zaburzeniami oddychania

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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadolu nie należy podawać 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 takich samych reakcji po zastosowaniu produktu leczniczego Tramadol Krka.

Tramadol 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).

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

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

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

Tramadol może 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 bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

Jednoczesne stosowanie terapeutyczne tramadolu i leków serotonergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty 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 punkty 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 substancje czynne o znanym działaniu hamującym 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 ograniczonej liczbie badań 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-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 łożyska. Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży. Z tego powodu tramadolu 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 objawów odstawiennych u noworodka.

Karmienie piersią

U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

Płodność

Wyniki badań przeprowadzonych 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

Nawet w zalecanych dawkach tramadol 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. Lek ten może zaburzać funkcje poznawcze i wpływać na zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano poniżej:

- 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioworuchowy) i anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				zaburzenia apetytu	hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne				omamy, stany splątania, zaburzenia snu, majaczenie, niepokój i koszmary senne; mogą wystąpić różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, zmienne pod względem nasilenia i objawów (zależnie od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia); należą do nich 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 uzależnienie¹; mogą wystąpić objawy reakcji odstawiennych, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe; do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych tramadolu należą: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. stan splątania, urojenia, depersonalizacj	
--	--	--	--	---	--

				a, derealizacja, paranoja).	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	ból głowy, senność		zaburzenia mowy, parestezje, drżenie, drgawki typu padaczkowego, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia. drgawki występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu lub jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi obniżyć próg drgawkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).	zespół serotoninowy
Zaburzenia oka				mioza (zwężenie źrenic), nadmierne rozszerzenie źrenic (mydriasis), niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca			zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego (kołatanie serca, tachykardia); tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania oraz u pacjentów po wysiłku	bradykardia	

			fizycznym.		
Zaburzenia naczyniowe			zaburzenia czynności układu krążenia (niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść sercowo-naczyniowa); tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				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, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.	czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	zaparcia, suchość w jamie ustnej, wymioty	odruchy wymiotne, dolegliwości ze strony żołądka i jelit (uczucie ucisku w		

			żołądka, wzdęcie), biegunka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					w pojedynczych przypadkach zaobserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w związku z czasowym zastosowaniem tramadolu.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierna potliwość	odczyny skórne (np. świąd, wysypka, pokrzywka).		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej				osłabienie mięśni szkieletowych	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				zaburzenia oddawania moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu).	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie			
Badania diagnostyczne				zwiększenie ciśnienia krwi	

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

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

wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki, zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Leczenie

Należy zastosować ogólnie przyjęte metody ratownicze. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i 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 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.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w zalecanych zakresach 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 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 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 mc. lub dawkach wielokrotnych do 8 mg/kg mc. 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 małych 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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie się więcej niż 90% dawki tramadolu chlorowodoru. Średnia

bezwzględna biodostępność wynosi w przybliżeniu 70%, niezależnie od jednocześnie przyjętego posiłku. Różnica pomiędzy wchłoniętym a dostępnym, niezmetylizowanym tramadolem jest prawdopodobnie spowodowana małym efektem pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

Dystrybucja

Po zastosowaniu tramadolu chlorowodoru w dawce 100 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie w surowicy $C_{\max}=141 \pm 40$ ng/ml jest osiągane po 4,9 godziny. Po zastosowaniu tramadolu chlorowodoru w dawce 200 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu $C_{\max}=260 \pm 62$ ng/ml jest osiągane po upływie 4,8 godziny.

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

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

Metabolizm

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 godzin (od 5,4 do 9,6 godzin) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

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

Eliminacja

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalone przez nerki. Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% przyjętej dawki. Okres półtrwania $t_{1/2\beta}$, w fazie eliminacji wynosi około 6 godzin, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat może on zostać przedłużony o współczynnik wynoszący około 1,4. U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania ulega wydłużeniu. 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 skrajnych 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 godziny i 43,2 godziny.

Liniiowość lub nieliniiowość

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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 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.

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-demetylotramadolu 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 wykształceniem ujścia pochwy i otwarciem oczu. Płodność samców pozostawała niezaburzona. Po podaniu większych dawek (powyżej 50 mg/kg mc./dobę) obserwowano zmniejszoną częstość ciąż. 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 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 z komórek wątrobowych (zależne od dawki, nieznamiennie statystycznie zwiększenie, począwszy od dawki 15 mg/kg mc.) oraz zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic we wszystkich grupach dawkowania (znamiennie statystycznie, ale niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3000

Triacetyna

Żelaza tlenek, czerwony (E 172) – *tylko w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 150 mg i 200 mg*

Żelaza tlenek, żółty (E 172) – *tylko w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 150 mg i 200 mg*

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/papier/Aluminium, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierający 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w tekturowym pudełku.

Blister perforowany jednodawkowy z folii PVC/PVDC/papier/Aluminium, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierający 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 lub 100x1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tramadol Krka, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr 25264

Tramadol Krka, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr 25265

Tramadol Krka, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr 25266

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.04.2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.11.2023

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

12.07.2024