

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Aurobindo, 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka, twarda zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki żelatynowe, twarde rozmiaru 4 zawierające proszek o barwie od białej do kremowej, złożone z wieczka o barwie zielonej posiadającego wykonany czarnym tuszem nadruk „T” oraz denka o barwie żółtej posiadającego wykonany czarnym tuszem nadruk „02”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o umiarkowanym lub dużym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do stopnia nasilenia bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta. Zasadniczo należy wybierać najniższą skuteczną przeciwbólowo dawkę.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, Tramadol Aurobindo należy stosować w następujący sposób:

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat)

Podanie doustne.

Cele leczenia i przerwanie stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tramadol Aurobindo 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).

Ból ostry: Dawka początkowa wynosi 50-100 mg w zależności od stopnia nasilenia bólu. Następnie, 4-6 godzin później można podać dawkę w wysokości 50 mg lub 100 mg, a czas trwania leczenia należy dostosować do potrzeb klinicznych (patrz punkt 5.1). Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej wynoszącej 400 mg z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych.

Ból w przebiegu chorób przewlekłych: Dawka początkowa wynosi 50 mg i może być następnie modyfikowana w zależności od stopnia nasilenia bólu. W razie konieczności po dawce początkowej można co 4-6 godzin podawać kolejne dawki w wysokości 50-100 mg. Podane dawki zalecane należy traktować orientacyjnie. Pacjent powinien zawsze otrzymywać najniższą z możliwych dawek zapewniających skuteczne opanowanie bólu. Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej wynoszącej 400 mg z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych. Konieczność kontynuowania stosowania omawianego produktu leczniczego należy oceniać w regularnych odstępach czasu, gdyż opisywano przypadki objawów odstawienia i uzależnienia (patrz punkt 4.4).

Kapsułki należy połykać w całości (nie należy ich dzielić ani rozgryzać), popijając wystarczającą ilością płynu, i można je przyjmować niezależnie od posiłków.

Tramadolu w żadnym wypadku nie wolno stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne.

Dzieci

Tramadol w postaci kapsułek nie nadaje się do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci geriatryczni

U pacjentów w wieku nieprzekraczającym 75 lat, u których nie stwierdza się klinicznych objawów niewydolności wątroby czy nerek, modyfikowanie dawkowania nie jest zwykle konieczne. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja omawianego produktu leczniczego może być dłuższa. W związku z tym, zależnie od potrzeb, należy wydłużyć okres pomiędzy kolejnymi dawkami.

Niewydolność nerek, dializoterapia i niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby eliminacja tramadolu jest wolniejsza. U tych pacjentów, zależnie od potrzeb, należy starannie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i/lub wątroby stosowanie tramadolu nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tramadolu jest przeciwwskazane:

- w przypadku nadwrażliwości na chlorowoderek tramadolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- w ostrym zatruciu alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub psychotropowymi produktami leczniczymi,
- u pacjentów, którzy aktualnie stosują lub w ostatnich 14 dniach stosowali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z padaczką w niewystarczającym stopniu kontrolowaną farmakologicznie,
- w leczeniu zespołu odstawienia narkotyków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol Aurobindo można stosować tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niepewnej etiologii, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub zaburzeniami oddychania i u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

U pacjentów wrażliwych na opiaty omawiany produkt leczniczy można stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania omawianego produktu leczniczego u pacjentów z depresją oddechową lub jeśli jednocześnie podawane są leki wpływające depresyjnie na OUN (patrz punkt 4.5), lub w przypadku znacznego przekraczania zalecanego dawkowania (patrz punkt 4.9), gdyż w tych sytuacjach nie da się wykluczyć możliwości wystąpienia depresji oddechowej.

U pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach opisywano przypadki drgawek. Ryzyko to może być zwiększone, gdy dawki tramadolu przekraczają maksymalną dawkę dobową (400 mg). Tramadol może też zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które obniżają próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką lub podatni na drgawki powinni być leczeni tramadolem tylko w okolicznościach, w których stosowanie tego produktu leczniczego jest absolutnie konieczne.

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

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

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

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek tramadol należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2).

Metabolizm z udziałem CYP2D6

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

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem.

Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

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

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

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

Dzieci z zaburzeniami oddychania

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

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki

Jednoczesne stosowanie tramadolu i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu tramadolu jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

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

Zespół serotoninowy, stan potencjalnie zagrażający życiu, był zgłaszany u pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi środkami serotoninergicznymi lub sam tramadol (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Jeśli jednocześnie leczenie innymi środkami serotonergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki.

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

W przypadku podejrzenia zespołu serotoninowego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w zależności od nasilenia objawów. Odstawienie leków serotonergiczných zwykle powoduje szybką poprawę.

Substancje pomocnicze

Sód

Produkt leczniczy Tramadol Aurobindo zawiera sól. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadolu nie należy stosować w skojarzeniu z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów otrzymujących inhibitory MAO w okresie 14 dni poprzedzających zastosowanie należącej do opioidów petydyny opisywano przypadki zagrażających życiu interakcji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i układu krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia tych samych interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania tramadolu z inhibitorami MAO.

Jednoczesne stosowanie tramadolu z innymi produktami leczniczymi wykazującymi ośrodkowe działanie depresyjne, w tym z alkoholem, może nasilać wpływ na OUN (patrz punkt 4.8).

Z przeprowadzonych dotychczas badań farmakokinetycznych wynika, że przy jednoczesnym lub uprzednim stosowaniu cymetydyny (która należy do inhibitorów aktywności enzymów wątrobowych) istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne lub uprzednie stosowanie karbamazepiny (która należy do induktorów enzymów wątrobowych) może prowadzić do zmniejszenia działania przeciwbólowego i skrócenia czasu działania tramadolu.

Nie zaleca się łączyć tramadolu z opioidami wykazującymi mieszaną aktywność agonistyczno-antagonistyczną (np. buprenorfina, nalfbufina, pentazocyna), gdyż teoretycznie w tych okolicznościach działanie przeciwbólowe czystego agonisty może być zmniejszone.

Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI), trójkycliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne oraz inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (np. bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

- Jednoczesne stosowanie w celach leczniczych tramadolu i leków wykazujących działanie serotonergiczne, np. wybiórczych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI), inhibitorów MAO (patrz punkt 4.3), trójkyclicznych leków przeciwdepresyjnych oraz mirtazapiny, może powodować zespół serotoninowy, stan potencjalnie zagrażający życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Odstawienie leków serotonergiczných zwykle prowadzi do szybkiej poprawy. Postępowanie lecznicze uzależnione jest od charakteru i stopnia nasilenia objawów.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu i pochodnych kumaryny (np. warfaryny) ze względu na doniesienia dotyczące zwiększenia wartości INR i zwiększonej częstości występowania dużych krwawień i wybroczyn u niektórych pacjentów.

Inne produkty lecznicze hamujące aktywność CYP3A4, takie jak ketokonazol, rytonawir i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (jego *N*-demetylację), a także najprawdopodobniej również metabolizm czynnego metabolitu *O*-demetylowanego. Znaczenia klinicznego tego rodzaju interakcji nie badano (patrz punkt 4.8).

W ograniczonej liczbie badań przed- i pooperacyjne podawanie ondansetronu (leku przeciwwymiotnego z grupy antagonistów receptora 5-HT₃) prowadziło do zwiększenia zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub pokrewne leki
Jednoczesne stosowanie opioidów z gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) i lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze zwiększa ryzyko głęboką sedacji, depresji oddechowej, niedociśnienie, śpiączki i zgonu ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na OUN. Dawka i długość okresu jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność i ciążę

Ciąża

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie tramadolu w wysokich dawkach wpływa na rozwój narządów, kostnienie i umieralność noworodków. Działania teratogenne nie stwierdzono. Tramadol przenika przez łożysko. Brak wystarczających dowodów na bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży ludzkiej. W związku z tym tramadolu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Tramadol nie wpływa na kurczliwość macicy bez względu na to, czy podawany jest przed czy w trakcie porodu. U noworodków może wywoływać zmiany w częstotliwości oddechów, które to zmiany zwykle nie są istotne klinicznie. Przewlekłe stosowanie w ciąży może prowadzić do objawów odstawienia u noworodka.

Karmienie piersią

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

Płodność

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 jeśli tramadol stosowany jest zgodnie z zaleceniami, może on wywoływać takie działania, jak senność czy zawroty głowy, w związku z czym może on upośledzać reakcje kierowców i operatorów maszyn. Do tego rodzaju efektów szczególnie często dochodzi w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub jednoczesnego stosowania innych substancji psychotropowych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, a także według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i zawroty głowy; każde z tych działań niepożądanych występuje u ponad 10% pacjentów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: zmiany apetytu.

Częstość nieznana: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Omamy, dezorientacja, zaburzenia snu, objawy lękowe i koszmary senne. Po przyjęciu tramadolu mogą pojawić się działania niepożądane dotyczące sfery psychicznej, przy czym ich nasilenie i charakter może być różny (zależy od osobowości pacjenta i czasu stosowania omawianego produktu leczniczego). Mogą pojawiać się zaburzenia nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle obniżona aktywność, sporadycznie nadaktywność), a także zaburzenia sfery poznawczej i sensorycznej (np. zaburzenia zdolności podejmowania decyzji, zaburzenia percepcji). Może dochodzić do rozwoju uzależnienia.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zawroty głowy.

Często: Ból głowy, senność.

Rzadko: Zmiany łaknienia, parestezje, drżenie, depresja oddechowa, napady rzekomopadaczkowe, zaburzenia koordynacji ruchowej, mimowolne skurcze mięśni, omdlenie.

W przypadku znacznego przekroczenia zalecanych dawek i jednoczesnego stosowania innych substancji wywierających depresyjny wpływ na OUN (patrz punkt 4.5) może dojść do depresji oddechowej.

Napady rzekomopadaczkowe pojawiały się głównie po podaniu wysokich dawek tramadolu lub przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych powodujących obniżenie progu drgawkowego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Częstość nieznana: Zaburzenia mowy, zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka

Rzadko: mioza (zwężenie źrenic), Nieostre widzenie, nadmierne rozszerzenie źrenic (mydriasis).

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Niekorzystny wpływ na regulację czynności układu krążenia (kołatanie serca, częstoskurcz, niedociśnienie ortostatyczne lub zapasć krążeniowa). Wymienione działania niepożądane mogą występować szczególnie po podaniu dożylnym i podczas wysiłku fizycznego.

Rzadko: Rzadkoskurcz, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Dusznność.

Częstość nieznana: Opisywano przypadki zaostrzenia astmy, choć związku przyczynowo-skutkowego nie udało się potwierdzić, czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności.

Często: Wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej.

Niezbyt często: Odruch wymiotny; podrażnienie przewodu pokarmowego (uczucie ucisku w jamie brzusznej, wzdęcia), biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: W pojedynczych przypadkach odnotowywano wzrost aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania tramadolu w celach leczniczych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wzmoczona potliwość.

Niezbyt często: Reakcje skórne (np. świąd, wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Zaburzenia mikcji (trudności w oddawaniu moczu i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne

Często: Zmęczenie.

Rzadko: Reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja; mogą też pojawić się objawy reakcji odstawiennej podobne do tych, które obserwuje się przy odstawieniu opiatów: pobudzenie psychoruchowe, objawy lękowe, nerwowość, bezsenność, hiperkinezy, drżenie i objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Z innych objawów, które bardzo rzadko stwierdzane były po odstawieniu tramadolu, należy wymienić: napady paniki, ciężkie objawy lękowe, omamy, parestezje, szumy uszne oraz różne nietypowe objawy ze strony OUN (tzn. dezorientację, urojenia, depersonalizację, derealizację, paranoję).

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Aurobindo, 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 poprzez

Departament Monitorowania Niepożądanych
Działań Produktów Leczniczych Urzędu
Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów
Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przy zatruciu tramadolem należy w zasadzie spodziewać się podobnych objawów do występujących w przypadku zatrucia innymi lekami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym (opiodami). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenicy, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia przytomności włącznie ze śpiączką, drgawki oraz depresję oddechową włącznie z zatrzymaniem oddechu.

Zgłaszano również zespół serotoninowy.

Leczenie

Stosuje się ogólne postępowanie w stanach nagłych. W zależności od objawów należy utrzymywać drożność dróg oddechowych (odsysanie) i podtrzymywać oddychanie i krążenie. Żołądek należy opróżnić indukując wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonując płukanie żołądka. Odtrutką, jeżeli chodzi o depresję oddechową, jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby nalokson wpływał na drgawki. W takich przypadkach powinno się dożylnie podać 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 w minimalnych tylko ilościach jest usuwany z osocza za pomocą hemodializy lub hemofiltracji. Leczenie ostrego zatrucia tramadolem wyłącznie za pomocą hemodializy lub hemofiltracji nie stanowi w związku z tym odpowiedniej metody detoksykacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Tramadol to opiodowy lek przeciwbólowy o działaniu ośrodkowym. Jest on nioselektywnym czystym agonistą receptorów opiodowych μ , δ i κ , wykazując większe powinowactwo w stosunku do receptorów μ . Z innych mechanizmów przyczyniających się do działania przeciwbólowego tramadolu należy wymienić hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny i wzmacnianie uwalniania serotoniny.

Tramadol wykazuje też działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny tramadol w szerokim zakresie dawek analgetycznych nie wywiera działania depresyjnego na ośrodek oddechowy. W mniejszym też stopniu wpływa on na motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu stanowi od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Dzieci i młodzież

Skutki dojelitowego i pozajelitowego podawania tramadolu zostały zbadane w badaniach klinicznych z udziałem ponad 2000 pacjentów obejmujących dzieci i młodzież w wieku od noworodka do 17 lat. Wskazania do leczenia bólu w tych badaniach obejmowały ból pooperacyjny (głównie brzucha), po ekstrakcji zębów, ból wywołany złamaniami, po oparzeniach i urazach, a także inne przypadki, które mogły wymagać leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

W pojedynczych dawkach wynoszących do 2 mg/kg lub dawkach wielokrotnych do 8 mg/kg dziennie (maksymalnie do 400 mg dziennie) skuteczność tramadolu okazała się lepsza od placebo i równa lub wyższa od paracetamolu, nalbufiny, petydyny lub niskich dawek morfiny. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa stosowania tramadolu był podobny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ponad 90% dawki tramadolu ulega wchłonięciu po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi około 70% i nie zależy od jednoczesnego spożycia pokarmu. Różnica pomiędzy wchłoniętym a niezmetylizowanym dostępnym tramadolem wynika prawdopodobnie ze słabo wyrażonego efektu pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym ocenia się na maksymalnie 30%.

Tramadol wykazuje duże powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 20%.

Po doustnym podaniu w postaci kapsułki lub tabletki w dawce pojedynczej wynoszącej 100 mg zdrowym młodym ochotnikom tramadol pojawiał się w osoczu po około 15-45 minutach, przy czym wartość C_{max} wyniosła od 208 do 280 $\mu\text{g/l}$, a wartość t_{max} – od 1,6 do 2 godzin.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową. W mleku kobiecym stwierdzano bardzo niewielkie ilości substancji czynnej oraz jej pochodnej *O*-demetylowej (odpowiednio 0,1% i 0,2% podanej dawki).

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2,\beta}$) wynosi około 6 godzin bez względu na sposób podania. Okres półtrwania może ulegać wydłużeniu o około 1,4 raza u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie poprzez *N*- i *O*-demetylację oraz sprzęganie produktów *O*-demetylacji z kwasem glukuronowym. Tylko *O*-demetylotramadol jest metabolitem farmakologicznie czynnym. W zakresie pozostałych metabolitów stwierdza się znaczne różnice międzysobnicze o charakterze ilościowym. Dotychczas w moczu zidentyfikowano 11 różnych metabolitów. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że *O*-demetylotramadol wykazuje od 2 do 4 razy silniejsze działanie niż związek macierzysty. Jego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji (oznaczony u 6 zdrowych ochotników) wyniósł 7,9 godziny (zakres: 5,4 do 9,6 godziny), czyli jest podobny do tramadolu.

Hamowanie jednego lub obu izoenzymów odpowiedzialnych za biotransformację tramadolu, czyli CYP3A4 i CYP2D6, może prowadzić do zmian stężenia tramadolu lub jego czynnego metabolitu w osoczu.

Tramadol i jego metabolity ulegają prawie w całości wydaleniowi przez nerki. Po podaniu znakowanego izotopowo tramadolu 90% całkowitej radioaktywności stwierdza się w moczu. W przypadku zaburzonej czynności wątroby i nerek okres półtrwania może się nieznacznie wydłużać. U pacjentów z marskością wątroby półokres eliminacji wynosił $13,3 \pm 4,9$ godziny (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ godziny (*O*-demetylotramadol), przy czym stwierdzono jeden skrajny przypadek, w którym wartości te wyniosły odpowiednio 22,3 i 36,0 godziny. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) wartości te wynosiły odpowiednio $11 \pm 3,2$ godziny i $16,9 \pm 3,0$ godziny, przy czym stwierdzono jeden skrajny przypadek, w którym wartości te wyniosły odpowiednio 19,5 i 43,2 godziny.

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka tramadolu ma charakter liniowy.

Choć siła działania przeciwbólowego jest wprost proporcjonalna do stężenia leku w surowicy, to w pojedynczych przypadkach występują tu znaczne różnice międzysobnicze. Skuteczność leku obserwuje się zwykle przy stężeniu w surowicy wynoszącym od 100 do 300 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka tramadolu i *O*-desmetyltramadolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych pacjentom w wieku od 1 roku do 16 lat została uznana za zasadniczo podobną do tej u dorosłych, po skorygowaniu dawki według masy ciała, ale z wyższą międzysobniczą zmiennością u dzieci w wieku 8 lat i mniej.

U dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, farmakokinetyka tramadolu i O-desmetyltramadolu zostały zbadane, ale nie zostały w pełni poznane. Dane z badań zawierających tę grupę wiekową wskazują, że tempo powstawania O-desmetyltramadolu poprzez CYP2D6 stale wzrasta u noworodków, a dorosłe poziomy aktywności CYP2D6 z założenia mają być osiągnięte około 1 roku życia. Ponadto, niedojrzały system sprzęgania z kwasem glukuronowym i niedojrzałe czynnościowo nerki, mogą zmniejszyć szybkość eliminacji i akumulację O-desmetyltramadolu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku doustnego i pozajelitowego podawania tramadolu w dawkach wielokrotnych szczurom i psom przez okres od 6 do 26 tygodni oraz w przypadku doustnego podawania tramadolu psom przez 12 miesięcy badania hematologiczne, biochemiczne i histologiczne nie wykazały żadnych zmian związanych z tą substancją. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego występowały wyłącznie w przypadku stosowania wysokich dawek znacznie przekraczających zakres dawek terapeutycznych; objawy te obejmowały niepokój ruchowy, ślinotok, drgawki i spowolnienie przybierania na wadze. Szczury i psy tolerowały dawki doustne wynoszące odpowiednio 20 mg/kg i 10 mg/kg, a psy – dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg bez żadnych reakcji niepożądanych.

U szczurów dawki od 50 mg/kg/dobę w górę wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic i prowadziły do zwiększenia umieralności noworodkowej. U potomstwa stwierdzano opóźniony rozwój pod postacią zaburzeń kostnienia i opóźnionego otwarcia szpar ocznych i ujścia pochwy. Nie stwierdzono wpływu na płodność samców. Po podaniu wysokich dawek (od 50 mg/kg/dobę) u samic stwierdzano zmniejszenie liczby ciąży. U królików działania toksyczne stwierdzano u ciężarnych samic przy dawkach od 125 mg/kg w górę, a u potomstwa – zaburzenia szkieletu.

W niektórych układach testowych *in vitro* stwierdzano cechy świadczące o działaniu mutagennym. Jednak w badaniach *in vivo* tego rodzaju efektów nie zaobserwowano. W oparciu o całość zgromadzonych dotychczas danych tramadol można uznać za niemutageny.

Badania nad właściwościami rakotwórczymi chlorowodoru tramadolu przeprowadzono na szczurach i myszach. Badanie na szczurach nie wykazało żadnych cech świadczących o tym, że tramadol mógłby zwiększać częstość występowania nowotworów. W badaniu na myszach stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców (nieznamienne statystycznie, proporcjonalny do dawki wzrost częstości występowania przy dawkach od 15 mg/kg wzwyż) oraz zwiększoną częstość występowania nowotworów płuca u samic we wszystkich grupach różniących się dawkowaniem (wzrost statystycznie znamieny, lecz niewykazujący zależności od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki - Korpus

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Oślonka kapsulki – Wieczko

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Indygotyna (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminum zawierający: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 500 kapsułek.

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP i zabezpieczeniem gwarancyjnym zawierająca: 30,200 i 500 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20928

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

04.02.2013/ 20.10.2017

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

2024.10.01