

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Krka, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tramadol Krka, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór (butelka z kroplomierzem)

1 ml (40 kropli) kropli doustnych, roztworu zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorku.

0,5 ml (20 kropli) kropli doustnych, roztworu zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Tramadol Krka, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór (butelka z pompką dozującą)

1 ml (8 naciśnień pompki dozującej) kropli doustnych, roztworu zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorku.

0,5 ml (4 naciśnięcia pompki dozującej) kropli doustnych, roztworu zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml kropli doustnych, roztworu zawiera 200 mg sacharozy.

1 ml kropli doustnych, roztworu zawiera 1 mg makroglicerolu hydroksystearynianu.

1 ml kropli doustnych, roztworu zawiera 150 mg glikolu propylenowego.

1 ml kropli doustnych, roztworu zawiera 0,09 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór (krople doustne).

Tramadol Krka 100 mg/ml krople doustne, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztworu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy pamiętać, że butelki produktu leczniczego Tramadol Krka, krople doustne, roztwór są wyposażone w kroplomierz lub pompkę dozującą. Jedno naciśnięcie pompki dozującej odpowiada 5 kroplom z kroplomierza. Szczegółowe informacje znajdują się w poniższej tabeli:

Naciśnięcie pompki dozującej	Zawartość tramadolu chlorowodorku	Odpowiadająca liczba kropli
------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------

1x	12,5 mg	5 kropli
2x	25 mg	10 kropli
3x	37,5 mg	15 kropli
4x	50 mg	20 kropli
5x	62,5 mg	25 kropli
6x	75 mg	30 kropli
7x	87,5 mg	35 kropli
8x	100 mg	40 kropli

Tramadol Krka w butelce z kropłomierzem:

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból. Poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi (np. bólu związanym z chorobą nowotworową i silnym bólem po operacji) nie należy stosować dawki większej niż 400 mg substancji czynnej na dobę.

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

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat

Postać dawkowania	Pojedyncza dawka	Maksymalna dawka dobową
Tramadol Krka	50 do 100 mg co od 4 do 6 godzin (20 do 40 kropli) (patrz punkt 5.1)	400 mg (do 160 kropli)

Jeśli w ciągu od 30 do 60 minut po przyjęciu dawki tramadolu chlorowodorku wynoszącej 50 mg nie nastąpi złagodzenie bólu, można przyjąć drugą pojedynczą dawkę 50 mg. W przypadku silnego bólu prawdopodobnie konieczne jest zastosowanie większej dawki początkowej produktu leczniczego Tramadol Krka (100 mg tramadolu chlorowodorku) w postaci pojedynczej dawki.

W zależności od nasilenia bólu działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez 4-6 godzin. W przypadku leczenia silnego bólu pooperacyjnego może być konieczne stosowanie wyższych dawek, podawanych „na żądanie”, zwłaszcza we wczesnym okresie po operacji. Na ogół jednak dawki podawane w ciągu 24 godzin od operacji nie są wyższe od tych stosowanych w standardowych przypadkach.

Dzieci i młodzież

Tramadol Krka nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci poniżej 1 r.ż.

Zaleca się, aby dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat przyjmowały produkt leczniczy Tramadol Krka podawany za pomocą kropłomierza, a nie pompki dozującej, aby uzyskać dokładniejszą dawkę na podstawie masy ciała.

U dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat zwykle stosuje się dawkę pojedynczą wynoszącą 1-2 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała.

Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 8 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała lub 400 mg tramadolu chlorowodorku (należy przyjąć mniejszą z tych dawek).

Dawki zależnie od masy ciała stosowane u dzieci powyżej 1 r.ż. (dla butelki z kropłomierzem):

Wiek	Masa ciała	Liczba kropli w pojedynczej dawce (1 do 2 mg/kg)

1 rok	10 kg	4 do 8
3 lata	15 kg	6 do 12
6 lat	20 kg	8 do 16
9 lat	30 kg	12 do 24
11 lat	45 kg	18 do 36

Osoby starsze

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

Niewydolność nerek i 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.

Uwaga

Zalecane dawki są orientacyjne. W celu leczenia przewlekłego bólu produkt leczniczy Tramadol Krka należy podawać zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Sposób podawania

Roztwór doustny należy przyjmować z niewielką ilością płynu lub cukru, niezależnie od posiłków.

Zawartość tramadolu chlorowodoru w określonej liczbie kropli:

Liczba kropli	Zawartość tramadolu chlorowodoru
1 kropla	2,5 mg
5 kropli	12,5 mg
10 kropli	25 mg
15 kropli	37,5 mg
20 kropli	50 mg
25 kropli	62,5 mg
30 kropli	75 mg
35 kropli	87,5 mg
40 kropli	100 mg

Czas trwania leczenia

Nie należy stosować leku Tramadol Krka dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne dla celów leczniczych. W przypadku konieczności długotrwałego leczenia z powodu rodzaju i ciężkości choroby, lekarz będzie regularnie kontrolował w krótkich odstępach czasu stan pacjenta (przerwywając na pewien czas podawanie leku, jeśli to konieczne) w celu ustalenia czy i w jakiej dawce leczenie lekiem Tramadol Krka powinno być kontynuowane.

Tramadol Krka w butelce z pompką dozującą:

Przed pierwszym użyciem pompki dozującej należy ją nacisnąć 7-krotnie, aby napęścić jej mechanizm.

Lekarz dostosuje dawkę do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Będzie to najmniejsza dawka skutecznie uśmierzająca ból. Nie należy zażywać więcej niż 400 mg substancji

czynnej dziennie poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi (np. ból związany z chorobą nowotworową i silny ból po operacji).

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

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat

Postać dawkowania	Pojedyncza dawka	Maksymalna dawka dobową
Tramadol Krka	50 do 100 mg co od 4 do 6 godzin (od 4 do 8 naciśnień pompki) (patrz punkt 5.1)	400 mg (do 32 naciśnień pompki)

Jeśli w ciągu od 30 do 60 minut po przyjęciu dawki tramadolu chlorowodorku wynoszącej 50 mg nie nastąpi złagodzenie bólu, można przyjąć drugą pojedynczą dawkę 50 mg. W przypadku silnego bólu prawdopodobnie konieczne jest zastosowanie większej dawki początkowej produktu leczniczego Tramadol Krka (100 mg tramadolu chlorowodorku) w postaci pojedynczej dawki.

W zależności od nasilenia bólu działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez 4-6 godzin. W przypadku leczenia silnego bólu pooperacyjnego może być konieczne stosowanie wyższych dawek, podawanych „na żądanie”, we wczesnym okresie po operacji. Na ogół jednak dawki podawane w ciągu 24 godzin od operacji nie są wyższe od tych stosowanych w standardowych przypadkach.

Dzieci i młodzież

Tramadol Krka nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci poniżej 1 r.ż.

Zaleca się, aby dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat przyjmowały produkt leczniczy Tramadol Krka podawany za pomocą kroplomierza, aby uzyskać dokładniejszą dawkę na podstawie do masy ciała. U dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat zwykle stosuje się dawkę pojedynczą wynoszącą 1-2 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała.

Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 8 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała lub 400 mg tramadolu chlorowodorku (należy przyjąć mniejszą z tych dawek).

Osoby starsze

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

Niewydolność nerek, pacjenci dializowani i niewydolność wątroby

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

Uwaga

Zalecane dawki są orientacyjne. W celu leczenia przewlekłego bólu produkt leczniczy Tramadol Krka należy podawać zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Sposób podawania

Roztwór doustny należy przyjmować z niewielką ilością płynu lub cukru, niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

Nie należy stosować leku Tramadol Krka dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności długotrwałego leczenia, lekarz będzie regularnie kontrolował w krótkich odstępach czasu stan pacjenta (przerwywając na pewien czas podawanie leku, jeśli to konieczne) w celu ustalenia czy i w jakiej dawce leczenie lekiem Tramadol Krka powinno być kontynuowane.

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,
- jako lek zastępczy po odstawieniu narkotyków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol Krka 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 zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zahamowaną czynnością ośrodka oddechowego, jednocześnie stosujących leki hamujące czynność OUN (patrz punkt 4.5), lub w przypadku stosowania dawek większych niż zalecana (patrz punkt 4.9), ponieważ w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości zahamowania oddychania.

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 leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką w wywiadzie oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego powinny być leczone tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i (lub) fizyczne, nawet przy przyjmowaniu dawek terapeutycznych, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.

U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień od leków, leczenie tramadolem powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

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

Jednoczesne stosowanie tramadolu i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. 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).

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, można nie uzyskać odpowiedniego działania przeciwbólowego. 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: splatanie, 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.

Tramadol Krka 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.

Kiedy Tramadol Krka jest przeznaczony do długotrwałego stosowania (np. przez dwa tygodnie lub dłużej) może być szkodliwy dla zębów.

Lek ten zawiera 3,8 mg glikolu propylenowego w każdej kropli, 18,8 mg glikolu propylenowego przy każdym naciśnięciu pompy dozującej i 150 mg glikolu propylenowego na ml kropli doustnych, roztworu.

Tramadol Krka zawiera makrogol glicerolu hydroksystearynian, który może powodować niestrawność i biegunkę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy zasadniczo "nie

zawiera sodu".

Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na ml kropli doustnych, roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu Tramadol Krka z inhibitorami MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, ośrodka oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia takich samych reakcji po zastosowaniu produktu leczniczego Tramadol Krka.

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne leki zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy efekt depresyjny OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie produktu Tramadol Krka z innymi produktami leczniczymi, wykazującymi działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem, może nasilać działanie na OUN (patrz punkt 4.8).

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

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).

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotoninerгіcznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować serotoninową toksyczność.

Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli zaobserwowano u pacjenta jeden z poniższych zespołów objawów:

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus, z pobudzeniem lub obfitym poceniem się
- drżenie i wzmożenie odruchów
- wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ oraz indukowany lub oczny klonus.

Zaprzestanie stosowania leków serotoninerгіcznych zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

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

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

W nielicznych pracach opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których przed lub po zabiegu operacyjnym zastosowano, jako lek przeciwwymiotny, antagonistę receptorów serotoninowych 5-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. Nie obserwowano działania teratogennego. Tramadol przenika przez barierę łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone. Z tego powodu produktu Tramadol Krka nie należy stosować u kobiet w ciąży.

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

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 produkt Tramadol Krka może powodować objawy jak senność, zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami psychotropowymi.

4.8 Działania niepożądane

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)

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący	

				oddech, obrzęk naczyniowo-nerwowy) i anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				zmiany apetytu	hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne				<p>Omamy, dezorientacja, zaburzenia snu, majaczenie, lęk i koszmary senne</p> <p>Po zastosowaniu produktu Tramadol Krka mogą wystąpić różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, zmienne pod względem nasilenia i objawów, zależnie od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia. Mogą to być zaburzenia nastroju (zazwyczaj podniecenie, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie) oraz zmiany w zdolności odczuwania i poznawczych (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie. Mogą wystąpić objawy reakcji odstawiennych, podobne do obserwowanych po odstawieniu</p>	

				<p>opiodów, jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenna, bezsenność, hiperkineza, drżenia i objawy żołądkowo- jelitowe. Do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. stan splątania, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).</p>	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	bóle głowy, senność		<p>parestezja, drżenie, mimowolne skurcze mięśni, nieprawidłowa koordynacja, omdlenia, zaburzenia mowy</p> <p>Drgawki występowały głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub po równoczesnym leczeniu produktami leczniczymi, które mogą obniżyć próg drgawkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).</p>	
Zaburzenia oka				<p>mioza (zwięźnienie źrenicy), nieostre widzenie,</p>	

				nadmierne rozszerzenie źrenic (mydriasis).	
Zaburzenia serca			Wpływ na regulację układu sercowo-naczyniowego (kołatanie serca, tachykardia). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.	bradycardia	
Zaburzenia naczyniowe			Wpływ na regulację układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść sercowo-naczyniowa). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.		
Zaburzenia układu 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.	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej	odruchy wymiotne, dolegliwości ze strony żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					w kilku pojedynczych przypadkach zaobserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w związku czasowym z zastosowaniem tramadolu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się	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		uczucie zmęczenia			
Badania				wzrost ciśnienia	

diagnostyczne				tętniczego	
---------------	--	--	--	------------	--

Zgłaszanie 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

e-mail: ndl@urpl.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.

Leczenie

Należy zastosować ogólnie przyjęte metody ratownicze.

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i układ krążenia.

Odtrutką w przypadku zahamowania oddychania jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu naloksonu na występowanie drgawek. W przypadku ich wystąpienia należy podać dożylnie diazepam.

W razie zatrucia postaciami farmaceutycznymi stosowanymi doustnie poleca się ich usunięcie z żołądka i jelit za pomocą węgla aktywnego lub poprzez opróżnienie żołądka, lecz jedynie w ciągu 2 godzin od przyjęcia tramadolu przez pacjenta. Stosowanie ww. sposobów po upływie 2 godzin może być uzasadnione w przypadku zatrucia wyjątkowo dużymi dawkami.

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 opiodowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opiodowych 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 zalecanym zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Ma on również mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 (jedną dziesiątą) do 1/6 (jednej szóstej) siły działania morfiny.

Dzieci i młodzież

Efekty podania dojelitowego i pozajelitowego tramadolu zbadano w trakcie badań klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów pediatrycznych w przedziale wiekowym od noworodków do 17 lat. Wskazania do leczenia bólu w tych badaniach obejmowały ból po operacji (głównie brzusznej), ból po chirurgicznej ekstrakcji zęba oraz ból w wyniku złamania, oparzenia i urazów, jak również innych stanach bólowych, które mogą wymagać leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

Przy pojedynczych dawkach do 2 mg/kg lub dawkach wielokrotnych do 8 mg/kg na dobę (maksymalnie 400 mg na dobę) skuteczność tramadolu okazała się lepsza od placebo i lepsza lub równa w odniesieniu do paracetamolu, nalbufiny, petydyny lub niskich dawek morfiny. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa tramadolu był podobny u dorosłych pacjentów oraz dzieci powyżej 1 roku życia (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ponad 90% tramadolu jest wchłaniane po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi około 70%, niezależnie od jednoczesnego przyjmowania pokarmu. Różnica pomiędzy zaabsorbowanym i niezmetylizowanym dostępnym tramadolem prawdopodobnie wynika z niskiego efektu pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym (100 mg tramadolu) w postaci płynnej, maksymalne stężenie w osoczu po 1,2 godzinie wynosi $C_{\max} = 309 \pm 90$ ng / ml. Po tej samej dawce w stałej postaci doustnej maksymalne stężenie w osoczu po 2 godzinach wynosi $C_{\max} = 280 \pm 49$ ng / ml.

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 niewielkie jego ilości oraz metabolitu po O-demetylacji stwierdzono 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 międzypersoniczne 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 tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w surowicy wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w metabolizmie tramadolu.

Wydalanie

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalone przez nerki. Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% przyjętej dawki.

Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2, \beta}$ wynosi około 6 godzin, niezależnie od metody podawania. U pacjentów powyżej 75 roku życia może być wydłużony około 1,4 raza. U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania ulega nieznacznemu 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 ciężką 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.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.

Właściwości farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Zależność pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym jest proporcjonalna do dawki, lecz charakteryzuje się znaczną zmiennością w pojedynczych przypadkach. Zazwyczaj po podaniu skutecznej dawki stężenie w osoczu wynosi 100-300 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu po pojedynczym oraz wielokrotnym podaniu doustnym u pacjentów w wieku od 1 – 16 lat była zasadniczo podobna do uzyskanej wśród dorosłych przy dawce dostosowanej do masy ciała, ale ze zwiększoną zmiennością osobniczą u dzieci w wieku 8 lat i młodszych.

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 otwieraniem oczu i ujścia pochwy. Płodność samic i samic pozostawała niezaburzona.

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 (znamiennie statystycznie ale niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Glicerol

Glikol propylenowy

Makrogloglicerolu hydroksystearynian

Potasu sorbinian (E 202)

Sacharyna sodowa (E 954)

Sodu cyklamianian (E 952)

Olejek eteryczny z mięty polnej z obniżoną zawartością mentolu

Aromat anyżowy:

Etanol

Glicerolu trioctan

Olejek anyżowy

Trans-anetol

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu pojemnika, produkt należy zużyć w ciągu 3 miesięcy, jeśli przechowywany w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz rozdział 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tramadol Krka, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór (butelka z kroplomierzem)

Butelka ze szkła oranżowego typu III wyposażona w plastikowy kroplomierz z LDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym:

- 1, 3 lub 5 butelek zawierających 10 ml roztworu, w tekturowym pudełku,
- 1 butelka zawierająca 30 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

Tramadol Krka, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór (butelka z pompką dozującą)

Butelka ze szkła oranżowego typu III z pompką oraz dozownikiem z PP:

- 1 butelka zawierająca 96 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25023

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2018 r.

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

12.06.2019 r.