

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Poltram, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Każdy ml zawiera 200 mg sacharozy.

Każdy ml zawiera 161,8 mg etanolu 96%.

Każdy ml zawiera 124,5 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór, o zapachu miętowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Bóle o średnim i dużym natężeniu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

##### *Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat*

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

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

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

##### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat*

Nie zaleca się stosowania.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani lub z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz też punkt 4.4). Nie należy stosować produktu Poltram w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby i (lub) nerek.

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

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

### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Leczenie w ciągu ostatnich 14 dni inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

Padaczka nieodpowiednio kontrolowana lekami.

Zespół odstawienia narkotyków.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z depresją oddechową, a także podczas stosowania z innymi produktami działającymi depresyjnie na OUN (patrz punkt 4.5) lub w znacznym przekroczeniu zalecanych dawek (patrz punkty 4.8 i 4.9), gdyż nie można wykluczyć wystąpienia depresji oddechowej w tych przypadkach.

### Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego - stanu mogącego zagrażać życiu (patrz 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 i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

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

#### Zaburzenia oddychania podczas snu

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

#### Niewydolność nadnerczy

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

#### *Ryzyko przedawkowania*

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

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

Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności oraz u pacjentów, u których terapia jest długotrwała, leczenie produktem powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarza (patrz też punkt 4.2).

Tramadolu nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów, ponieważ nie usuwa objawów występujących po odstawieniu morfiny, chociaż jest agonistą receptorów opioidowych.

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

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

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

przeciwbólowe.

#### Metabolizm z udziałem CYP2D6

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

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

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

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

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Tramadol i inhibitory MAO*

Tramadol nie powinien być stosowany jednocześnie z inhibitorami MAO, ponieważ zwiększają jego toksyczność (patrz punkt 4.3). U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed

zastosowaniem opioidu petydyny, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, ośrodka oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia takich samych reakcji po zastosowaniu tramadolu.

#### *Tramadol i inne leki działające na OUN*

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

#### *Tramadol i inhibitory lub induktory enzymów wątrobowych*

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

#### *Tramadol i leki o mieszanym potencjale agonistyczno-antagonistycznym*

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

#### *Tramadol i leki obniżające próg drgawkowy*

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

#### *Tramadol i leki serotoninerгіczne*

Jednoczesne terapeutyczne zastosowanie tramadolu i innych 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 prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Tramadol i pochodne kumaryny*

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

#### *Tramadol i inhibitory CYP3A4*

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

#### *Tramadol i sole litu*

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

#### *Tramadol i chinidyna*

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

#### *Tramadol i ondansetron*

W ograniczonej liczbie badań podanie ondansetronu (leku przeciwwymiotnego, antagonisty receptorów 5-HT<sub>3</sub>) przed lub po operacji zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów

z bólem pooperacyjnym.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

Tramadol podawany w okresie przedporodowym i okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy.

U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienego u noworodka.

##### Karmienie piersią

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nawet w zalecanych dawkach, produkt może wpływać na reakcje psychomotoryczne w stopniu zaburzającym zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego leczenia innymi lekami psychotropowymi.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstości występowania działań niepożądanych uszeregowano na podstawie następującej klasyfikacji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  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).

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

##### Zaburzenia układu immunologicznego

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

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Rzadko:* zaburzenia łaknienia.

##### Zaburzenia psychiczne

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

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

##### Zaburzenia układu nerwowego

*Bardzo często:* zawroty głowy.

*Często:* bóle głowy, senność.

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

*Nieznana*: zaburzenia mowy, zespół serotoninowy.

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

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

#### Zaburzenia oka

*Rzadko*: niewyraźne widzenie.

*Nieznana*: rozszerzenie źrenic.

#### Zaburzenia serca i naczyń

*Niezbyt często*: kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zapaść naczyniowo-sercowa, szczególnie po podaniu dożylnym oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

*Rzadko*: bradykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

*Nieznana*: zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Rzadko*: zahamowanie oddychania, duszność.

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

*Nieznana*: czkawka.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Bardzo często*: nudności.

*Często*: wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej.

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

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często*: nadmierna potliwość.

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

*Nieznana*: obrzęki.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Rzadko*: osłabienie siły mięśni szkieletowych.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Rzadko*: zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Często*: zmęczenie.

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

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

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

### Leczenie

Należy zastosować ogólnie przyjęte metody ratownicze.

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (możliwość aspiracji treści żołądkowej) i, w zależności od objawów, kontrolować oddech i czynność serca.

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

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



morfiny.

### Dzieci i młodzież

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

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

Profil bezpieczeństwa tramadolu u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia był podobny (patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności ostrej i przewlekłej (gryzonie i psy) tramadol podawany w dawkach 10-krotnie wyższych niż zwykle stosowane u ludzi wykazywał działanie hepatotoksyczne.

Objawy zatrucia były typowe jak dla opioidów: niepokój, ataksja, wymioty, drżenie, duszność i drgawki.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki ze szkła oranżowego:

- po 10 ml (z zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym i z kroplomierzem)

- po 96 ml (z dozownikiem)

umieszczone wraz z ulotką w tekturowym pudełku.

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

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

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 9690

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.12.2002 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.09.2012 r.

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

29.04.2022 r.