

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TramaLEK 200 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg chlorowodoru tramadolu (*Tramadoli hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza: 118,33 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, płaskie, gładkie, okrągłe tabletki bez rowka dzielącego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Tramadol w dawce 200 mg przeznaczony jest dla pacjentów, u których mniejsze dawki (np. 150 mg) nie zapewniają wystarczającego złagodzenia bólu.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Stosowanie preparatu nie jest zalecane (patrz punkt 4.3).

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat)

200 mg chlorowodoru tramadolu jeden raz na dobę. Jeżeli konieczne jest zastosowanie większej dawki, przerwa między kolejnymi dawkami nie powinna być krótsza niż 8 godzin.

Zasadniczo należy wybierać najmniejszą dawkę o skutecznym działaniu przeciwbólowym. Nie należy przekraczać dawki dobowej 400 mg, z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zwykle u pacjentów w podeszłym wieku (do 75 lat), bez klinicznie jawnej niewydolności wątroby lub nerek, dostosowanie dawki nie jest konieczne. U starszych pacjentów (w wieku powyżej 75 lat) wydalanie może być przedłużone, dlatego pacjentów tej grupy należy starannie monitorować.

Niewydolność wątroby i nerek i (lub) pacjenci dializowani

Chlorowodoru tramadolu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek. W mniej nasilonych zaburzeniach należy starannie monitorować stan pacjentów.

Uwaga

Zalecane dawkowanie ma charakter orientacyjny. W leczeniu bólu przewlekłego preferowane jest dawkowanie o ustalonych godzinach.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować bez rozgryzania i dzielenia, popijając odpowiednią ilością płynu, niezależnie od posiłków.

Preparatu TramaLEK 200 nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne z terapeutycznego punktu widzenia. Jeżeli rodzaj i nasilenie choroby wskazują na konieczność

długotrwałego leczenia bólu preparatem TramaLEK 200, należy przeprowadzać staranne, regularne kontrole w krótkich odstępach czasu (w razie konieczności stosując przerwy w podawaniu leku), aby sprawdzić czy i w jakim zakresie istnieją jeszcze wskazania do kontynuowania leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tramadol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, przeciwbólowymi, opioidowymi lub psychotropowymi
- jednoczesne leczenie inhibitorami MAO lub ich stosowanie w ciągu ostatnich 14 dni (patrz punkt 4.3)
- padaczka niedostatecznie kontrolowana leczeniem farmakologicznym
- okres karmienia piersią, jeżeli konieczne jest długotrwałe leczenie, tzn. dłuższe niż 2 do 3 dni (patrz punkt 4.6).

Preparatu TramaLEK 200 nie wolno stosować jako leku zastępczego w uzależnieniu od narkotyków. Preparatu TramaLEK 200 nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat TramaLEK 200 może być podawany jedynie po dokonaniu dokładnej oceny korzyści wobec ryzyka oraz po uwzględnieniu odpowiednich środków ostrożności w przypadku:

- uzależnienia od opioidów
- zaburzeń świadomości niewiadomego pochodzenia lub wstrząsu
- zaburzeń ośrodka oddechowego i czynności oddechowej
- stanów przebiegających ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym w przypadku urazów głowy lub chorób mózgu
- zaburzeń czynności wątroby lub nerek.

U pacjentów szczególnie wrażliwych na opiaty lek powinien być stosowany tylko pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności.

Opisywano napady padaczkowe związane z przyjmowaniem tramadolu w zalecanych dawkach. Ryzyko ich wystąpienia może być większe w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane dawki dobowe (400 mg). W przypadku jednoczesnego stosowania leków obniżających próg drgawkowy, tramadol może zwiększać ryzyko napadów (patrz punkt 4.5). Chorzy na padaczkę lub ze skłonnością do występowania napadów drgawkowych powinni być leczeni tramadolem tylko w wyjątkowych, przymusowych sytuacjach.

Tramadol ma niski potencjał uzależniający. Długotrwałe stosowanie może prowadzić do rozwoju tolerancji oraz psychicznego i fizycznego uzależnienia. U pacjentów ze skłonnością do nadużywania lub do uzależnienia od leków, preparat TramaLEK 200 można stosować jedynie przez krótki czas i pod bardzo ścisłą kontrolą medyczną.

Ze względu na zawartość laktozy preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Zagrażające życiu interakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, jak również czynności układu oddechowego i krążenia, obserwowano w przypadku stosowania inhibitorów MAO w ciągu 14 dni przed podaniem opioidu petydyny. Nie można wykluczyć możliwości takich samych interakcji inhibitorów MAO z tramadolem.

Jednoczesne stosowanie tramadolu i innych substancji również działających na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu, może powodować wzajemne nasilenie działania ośrodkowego.

Wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że podanie cymetydyny (inhibitor enzymów) jednocześnie lub przed zastosowaniem tramadolu, nie powinno powodować klinicznie istotnych interakcji.

Karbamazepina (induktor enzymów) stosowana jednocześnie lub przed podaniem tramadolu może osłabiać działanie przeciwbólowe i skracać czas jego trwania.

Łączenie mieszanych agonistów/antagonistów (takich jak buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) z tramadolem nie jest zalecane, ponieważ istnieje teoretyczna możliwość osłabienia przeciwbólowego działania czystego agonisty.

Tramadol może powodować napady drgawkowe i zwiększać możliwość wywoływania napadów przez selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki i inne leki obniżające próg drgawkowy.

W pojedynczych przypadkach opisywano zespół serotoninowy występujący w związku czasowym z zastosowaniem leczniczym tramadolu w skojarzeniu z innymi substancjami o działaniu serotonergicznym, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs). Do objawów zespołu serotonergicznego należą np. stan splątania, pobudzenie ruchowe, gorączka, wzmożona potliwość, ataksja, wzmożenie odruchów, mioklonie i biegunka. Odstawienie leków serotonergicznym zwykle powoduje szybką poprawę. Farmakologiczne środki przeciwdziałające zależą od rodzaju i nasilenia objawów.

Paroksetyna, selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny, hamuje powstawanie za pośrednictwem CYP2D6 aktywnych metabolitów tramadolu, zmniejszając w ten sposób jego działanie przeciwbólowe.

W przypadku jednoczesnego stosowania tramadolu i pochodnych kumaryny (np. warfaryny) pacjentów należy starannie monitorować, ponieważ u niektórych osób obserwowano zwiększenie wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) i wybroczyny.

Inne substancje hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (O-demetylację) i prawdopodobnie również jego O-demetylowanego metabolitu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Tramadolu nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Dostępne dane u ludzi są niewystarczające dla właściwej oceny bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży.

Podobnie jak w przypadku innych opioidowych leków przeciwbólowych:

- tramadol przenika przez barierę łożyskową;
- długotrwałe stosowanie tramadolu może wywoływać zespół odstawienny u noworodka, niezależnie od stosowanej dawki;
- w końcowym okresie ciąży duże dawki tramadolu, nawet w leczeniu krótkotrwałym, mogą wywołać depresję oddechową u noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale przy podaniu dużych dawek występowało działanie szkodliwe na płód spowodowane działaniem toksycznym na organizm matki (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Tramadol i jego metabolity były wykrywane w niewielkich ilościach w mleku kobiecym. Niemowlę może potencjalnie spożyć 0,1% pojedynczej dawki podanej matce. Jednorazowe podanie tramadolu zwykle nie wymaga przerwania karmienia piersią. Jeżeli jednak konieczne jest powtarzane podawanie leku przez kilka dni (tj. dłużej niż 2 do 3 dni), należy czasowo przerwać karmienie piersią. Jeżeli po porodzie konieczne jest długotrwałe leczenie, karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznymi i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Preparat TramaLEK 200 ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Nawet stosowany zgodnie z zaleceniami, preparat TramaLEK 200 może zaburzać zdolność kierowania pojazdami w ruchu ulicznym, obsługi maszyn lub pracy w niebezpiecznych warunkach. Odnosi się to zwłaszcza do początku leczenia, do zmiany preparatu oraz jednoczesnego stosowania innych leków o działaniu ośrodkowym, zwłaszcza w skojarzeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia tramadolem są nudności i zawroty głowy, które występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów.

	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($\leq 10\ 000$)
Zaburzenia psychiczne (patrz również poniżej)				Omamy Splątanie Zaburzenia snu Koszmary senne	
Zaburzenia układu nerwowego (patrz również poniżej)	Zawroty głowy	Bóle głowy Senność		Zmiany łaknienia Parestezje Drżenie Osłabienie oddychania Napady rzekomopadaczkowe	
Zaburzenia oka				Nieostre widzenie	
Zaburzenia serca			Wpływ na regulację układu krążenia (kołatanie serca, przyspieszone tętno, napadowe osłabienie i zapasć krążeniowa), zwłaszcza w pozycji stojącej i podczas wysiłku fizycznego	Bradykardia Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Zaparcie Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Odruch wymiotny Biegunka Dolegliwości żołądkowe (np. ucisk w żołądku, uczucie pełności)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zwiększona aktywność aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie się	Reakcje skórne (np. świąd, osutka, zaczerwienienie skóry)		(15)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Osłabienie siły mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zaburzenia oddawania moczu lub np. zmniejszona diureza	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Reakcje alergiczne (np. duszność, świszczący oddech, obrzęk skóry) Reakcje wstrząsowe (nagła niewydolność krążenia)	

Zaburzenia psychiczne

Po leczeniu tramadolem mogą występować zaburzenia psychiczne, których rodzaj i nasilenie różnią się u poszczególnych osób (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Mogą to być wahania nastroju (najczęściej euforia, czasami również dysforia), zmiany aktywności (najczęściej zahamowanie, czasami zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i postrzegania zmysłowego (zmiany percepcji i różnicowania, które mogą prowadzić do błędnych decyzji).

Może dojść do rozwoju uzależnienia.

Zaburzenia układu nerwowego

W przypadku stosowania dawek większych niż zalecane lub jednoczesnego stosowania innych leków o działaniu hamującym czynność mózgu, może wystąpić osłabienie oddychania.

Napady rzekomopadaczkowe występowały przeważnie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu lub równoczesnym użyciu leków, które mogą wywoływać napady drgawkowe lub obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Opisywano występowanie duszności i zaostżenia astmy, choć nie ustalono związku przyczynowego z działaniem substancji czynnej.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zasadniczo w przypadkach zatrucia tramadolem można oczekiwać wystąpienia objawów porównywalnych do wywołanych przez inne leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym (opioidy). Można spodziewać się zwłaszcza zwiężenia źrenic, wymiotów, zapaści krążeniowej, zahamowania świadomości do stanów śpiączkowych włącznie, drgawek i zahamowania oddychania z porażeniem ośrodka oddechowego włącznie.

Leczenie

Obowiązują ogólne zasady postępowania w stanach nagłych: utrzymanie drożności dróg oddechowych (ryzyko zachłyśnięcia) oraz czynności oddechowej i krążeniowej w zależności od występujących objawów. W przypadku depresji oddechowej można zastosować nalokson jako

odtrutkę. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nalokson był nieskuteczny w przypadku drgawek. W takim przypadku należy podać dożylnie diazepam.

Tramadol jest w minimalnym stopniu usuwany z surowicy metodą hemodializy lub hemofiltracji. Dlatego leczenie ostrego zatrucia tramadolem samą hemodializą lub hemofiltracją nie jest właściwą metodą odtrucia. W celu usunięcia niewchłoniętego leku użyteczne może być opróżnienie żołądka, zwłaszcza w przypadku zażycia preparatu w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy.

Kod ATC: N02AX02

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym. Jest nieselektywnym, czystym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , wykazującym większe powinowactwo do receptorów μ . Inne mechanizmy odpowiedzialne za jego działanie przeciwbólowe obejmują hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach oraz zwiększenie uwalniania serotoniny.

Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol nie działa depresyjnie na układ oddechowy w szerokim przedziale dawek przeciwbólowych. Nie wpływa on także na motorykę przewodu pokarmowego. Działanie na układ sercowo-naczyniowy jest raczej niewielkie. Siłę działania tramadolu określa się jako 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol wchłania się w ponad 90% po podaniu doustnym. Biodostępność całkowita wynosi przeciętnie około 70%, niezależnie od jednoczesnego przyjmowania pokarmu. Uważa się, że różnica między ilością tramadolu wchłoniętego i dostępnego w postaci niezmetabolizowanej wynika z niewielkiego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Efekt pierwszego przejścia wynosi maksymalnie 30% po podaniu doustnym.

Po podaniu doustnym (100 mg) leku w postaci płynnej, maksymalne stężenie w osoczu (obliczone) po upływie 1,2 godziny wynosi $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml, a po doustnym podaniu tej samej dawki w postaci stałej wartość C_{max} po 2 godzinach wynosi 280 ± 49 ng/ml. Tramadol wykazuje duże powinowactwo tkankowe ($V_{dB} = 203 \pm 40$ l). Wiązanie z białkami surowicy wynosi około 20%.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową. Wykrywany jest w bardzo małych ilościach razem z pochodną O-demetylową w mleku matki (odpowiednio 0,1% i 0,02% podanej dawki).

Niezależnie od sposobu podania, okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2B}$) wynosi około 6 godzin. Może on być wydłużony 1,4 razy u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

W organizmie człowieka tramadol jest metabolizowany głównie na drodze N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Tylko O-demetylotramadol jest metabolitem aktywnym farmakologicznie. W przypadku innych metabolitów istnieją znaczne ilościowe różnice międzyosobnicze. Dotychczas w moczu wykryto 11 metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazują, że siła działania O-demetylotramadolu jest 2 do 4 razy większa niż związku macierzystego. Jego okres półtrwania $t_{1/2B}$ (u 6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 godziny (w zakresie od 5,4 do 9,6 godzin) i jest tego samego rzędu, co tramadolu.

Hamowanie izoenzymów CYP3A4 i (lub) CYP2D6, biorących udział w biotransformacji tramadolu, może wpływać na stężenie w osoczu tramadolu lub jego aktywnego metabolitu.

Tramadol i jego metabolity są wydalane prawie całkowicie przez nerki. Łączna ilość wydalana z moczem stanowi 90% całkowitej radioaktywności podanej dawki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy oczekiwać niewielkiego wydłużenia okresów półtrwania. Końcowe okresy półtrwania oznaczone u pacjentów z marskością wątroby wynosiły $13,3 \pm 4,9$ godz. (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ godz. (o-demetylotramadol), a w krańcowych przypadkach stwierdzono wartości odpowiednio 22,3 godz. i 36 godz. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny

< 5 ml/min) wartości te wynosiły odpowiednio $11 \pm 3,2$ godz. i $16,9 \pm 3$ godz., a w krańdowych przypadkach, odpowiednio, 19,5 godz. i 43,2 godz.

Tramadol wykazuje liniowy profil farmakokinetyczny w przedziale dawek terapeutycznych.

Związek pomiędzy stężeniami leku w surowicy i działaniem przeciwbólowym jest zależny od dawki, z dużymi odchyleniami w pojedynczych przypadkach. Stężenie w surowicy rzędu 100 do 300 ng/ml jest zazwyczaj skuteczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla klinicznego zastosowania tramadolu. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale przy dużych dawkach występowało szkodliwe działanie na płód spowodowane toksycznym działaniem na organizm matki.

U szczurów dawki tramadol większe lub równe 50 mg/kg mc./dobę powodowały działania toksyczne u ciężarnych zwierząt i zwiększenie umieralności noworodków. U potomstwa obserwowano opóźnienie wzrostu w postaci nieprawidłowego kostnienia i opóźnionego otwarcia pochwy i oczu. Nie stwierdzono zmian płodności u samców. Po zastosowaniu większych dawek (≥ 50 mg/kg mc. na dobę) u samic występowało opóźnienie rozwoju ciąży.

U królików toksyczne działanie u matek i zaburzenia układu szkieletowego u potomstwa stwierdzono przy dawkach powyżej 125 mg/kg mc.

Oznaki działania mutagennego stwierdzono w niektórych testach *in vitro*, ale badania *in vivo* nie wykazały takich działań. Na podstawie dotychczasowych danych tramadol można uznać za lek nie mający działania mutagennego.

Badania dotyczące potencjalnego działania rakotwórczego chlorowodorku tramadolu prowadzono u szczurów i myszy. Badanie u szczurów nie wykazało żadnych oznak zwiększonej częstości występowania guzów nowotworowych związanych z działaniem substancji czynnej. W badaniu u myszy zaobserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców (nieznamiennie zwiększenie zależne od dawki powyżej 15 mg/kg mc.) i nowotworów płuc u samic we wszystkich grupach dawek (zwiększenie znamienne, ale niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

wapnia wodorofosforan dwuwodny, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), celuloza mikrokryształiczna, hypromeloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, powidon, olej rycynowy uwodorniony, krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PP/Al w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 i 100x1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań będą dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania
Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lek S.A.
ul. Podlipie 16
95-010 Stryków

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO