

Poltram, 100 mg/ml, krople doustne, roztwór

1 ml (=40 kropli lub 8 aplikacji z dozownika) zawiera 100 mg *Tramadoli hydrochloridum* (chlorowodoru tramadolu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Krople doustne, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór, o zapachu miętowym.

Bóle o średnim i dużym nateżeniu.

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od intensywności bólu i indywidualnej reakcji pacjenta. Zasada jest podanie najmniejszej skutecznej dawki przeciwbólowej.

U dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Doustnie: 50–100 mg (20-40 kropli lub 4-8 naciśnieć z pompki dozującej), 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 dzieci **w wieku** powyżej 12 lat nie powinna być większa niż 400 mg, z wyjątkiem szczególnych wskazań klinicznych.

Nie zaleca się stosowania.

Pacjenci w wieku do 75 lat, u których nie występują zaburzenia czynności wątroby i nerek, zwykle nie wymagają zmiany dawkowania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja leku może się wydłużyć, dlatego w zależności od potrzeby, należy kolejne dawki leku stosować w większych odstępach czasu.

W ciężkich zaburzeniach czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji tramadolu może się wydłużać, dlatego należy zwiększyć odstęp w czasie pomiędzy podaniem kolejnych dawek leku. U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, odstęp w czasie pomiędzy

podaniem kolejnych dawek leku należy zwiększyć do 12 godzin. Tramadolu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min). Ze względu na to, że tramadol jest usuwany bardzo wolno przez hemodializę, podawanie tramadolu po hemodializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego nie jest konieczne.

Dawkowanie w niewydolności wątroby

Okres półtrwania w fazie eliminacji tramadolu może się wydłużyć. W ciężkiej niewydolności wątroby odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek leku należy zwiększyć do 12 godzin.

Nie stosować leku dłużej niż wymaga tego stan pacjenta.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności, leczenie preparatem powinno być krótkotrwałe i pod ścisłą kontrolą lekarską. Jeżeli stan kliniczny tych pacjentów wymaga długotrwałego podawania preparatu, należy okresowo kontrolować ich stan, aby ocenić potrzebę dalszego leczenia i wielkość dawki.

Sposób podania:

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

4.3 Przeciwwskazania

Preparat jest przeciwwskazany w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na tramadol lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne opioidowe leki przeciwbólowe, w ostrym zatruciu: alkoholem, lekami przeciwbólowymi, nasennymi, przeciwbólowymi opioidowymi lub psychotropowymi oraz u pacjentów leczonych w ciągu ostatnich 14 dni inhibitorami MAO.

Tramadolu nie należy stosować: w leczeniu uzależnień od opioidów, u pacjentów z padaczką nieodpowiednio kontrolowaną lekami.

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 ośrodka oddechowego, z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu 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 równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz: pkt 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 leku lub innej metody uśmierzania bólu).

U pacjentów u których nie występowała wcześniej lekozależność, tramadol stosowany w dawkach terapeutycznych w krótkotrwałej terapii, w minimalnym stopniu stwarza zagrożenie wystąpienia objawów lekozależności psychicznej i fizycznej. U tych pacjentów nie obserwowano również występowania tolerancji. U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności oraz u pacjentów, u których terapia jest długotrwała, leczenie preparatem powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ze względu na możliwość wystąpienia powyższych działań niepożądanych powinno się wykonywać regularną kliniczną ocenę dotyczącą konieczności kontynuowania terapii tramadolem.

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.

Preparat jest dostępny w postaci:
- kropli doustnych, 50 mg/ml
- tabletek, 50 mg
- tabletek, 100 mg
- tabletek, 200 mg

U pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek długotrwale leczonych tramadolem, wskazane jest kontrolowanie stężenia leku w osoczu.

W trakcie leczenia nie należy pić alkoholu.

W 1 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 2 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 (wziewny lub dożylny), tramadol może być stosowany podczas operacji w ten sam sposób jak inne rutynowo stosowane leki przeciwbólowe.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tramadol / inhibitory MAO

Tramadol nie powinien być stosowany jednocześnie z inhibitorami MAO, ponieważ zwiększają jego toksyczność (patrz pkt 4.3).

Tramadol / Inne leki działające na ośrodek

Podczas jednoczesnego stosowania innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkoholu), mogą nasilać się objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz pkt 4.8).

Tramadol / 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 lekami. Natomiast jednoczesne lub wcześniejsze podanie karbamazepiny (induktor enzymów wątrobowych) zmniejsza działanie przeciwbólowe i czas działania przeciwbólowego tramadolu.

Tramadol / Leki o mieszanym potencjale agonistyczno-antagonistycznym

Równoczesne 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 / Leki obniżające próg drgawkowy

Tramadol może wywoływać drgawki oraz nasilać działanie inhibitorów selektywnego wychwyty serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych oraz innych leków obniżających próg drgawkowy.

Tramadol / Leki serotoninerгіczne

Podczas jednoczesnego podawania tramadolu w dawkach terapeutycznych i leków serotoninerгіcznych np. selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs) lub tryptanów obserwowano pojedyncze przypadki występowania zespołu serotoninerгіcznego. Zespół ten charakteryzuje się objawami, takimi jak: dezorientacja, uczucie zmęczenia, gorączka, nadmierna potliwość, bezład, hiperrefleksja, mioklonia i biegunka. Odstawienie leku serotoninerгіcznego powoduje szybką poprawę. W zależności od rodzaju i nasilenia objawów należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Tramadol / 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 / Inhibitory CYP3A4

Inne leki, z grupy 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 pkt 4.8).

Tramadol / Sole litu

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

Tramadol/ Chinidyna

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

4.6 Ciąża i laktacja

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.

Laktacja:

W trakcie laktacji jedynie około 0,1% dawki leku przyjętej przez matkę przenika do mleka. Tramadol nie jest zalecany w czasie karmienia piersią.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych),

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

Zaburzenia serca i naczyń:

Niezbyt często: działania niepożądane ze strony układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zapaść naczyniowo-sercowa) szczególnie po podaniu dożylnym oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Rzadko: bradykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: zawroty głowy, bóle głowy, senność

Rzadko: zmiany łaknienia, parestezje, drżenie, depresja oddechowa, drgawki pochodzenia mózgowego.

Zaburzenia psychiczne:

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

Zaburzenia psychiczne były zmienne pod względem nasilenia i objawów; zależnie od osobowości pacjenta i czasu podawania leku 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 oka:

Rzadko: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: nadmierna potliwość

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko: osłabienie siły mięśni szkieletowych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: zaburzenia mikcji (zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu).

Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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, dzwonięcie w uszach i inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia:

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.

Leczenie objawów przedawkowania:

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (możliwość aspiracji treści żołądkowej) a w zależności od objawów, kontrolować oddech i czynność serca. W przypadku zatrucia doustnego należy

sprovokować wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka. 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 lekiem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; opioidy.

Kod ATC: N02A X02

Tramadol jest analgetykiem o działaniu ośrodkowym. Jest to nioselektywny, czysty agonista receptorów opioidowych μ , δ , κ , o wyższym powinowactwie do receptorów μ . 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 leku 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.

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}C , przez nerki wydala się 90% radioaktywności 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 $t_{1/2\beta}$ wynosił $7,0 \pm 1,5$ godz. po podaniu doustnym.

Po podaniu doustnej dawki tramadolu 100 mg w postaci kapsułek lub tabletek młodym ochotnikom, 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-desmetyltramadol jest najbardziej aktywnym farmakologicznie metabolitem, wykazującym działanie przeciwbólowe u gryzoni. U ludzi stężenie tego metabolitu wynosi 25% wartości stężenia niezmiennego 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.

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.

WYKONANO PRZEZ
DR. HENRIKĘ WITKĄ
W DNI 10.05.2017 R.
W ODDZIALE FARMACOLOGII
W ZAKŁADACH FARMACOLOGII
W ODDZIALE FARMACOLOGII
W ODDZIALE FARMACOLOGII

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

Sorbinian potasu, glikol propylenowy, sacharoza, polisorbat 80, olejek miętowy, woda oczyszczona, spirytus rektyfikowany zwykły.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki po 10 ml (z kroplomierzem) oraz 96 ml (z dozownikiem) wraz z ulotką w pudełku tekturowym.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 9690

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

10.12.2002

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wniosek o przedłużenie
ważności pozwolenia na
dopuszczenie do obrotu
leku o nazwie handlowej
Lidocaina 1% w postaci
roztworu do stosowania
wewnętrznego

2008-06-27