

2008 -05- 27

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

K.S.

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramal, 100 mg, czopki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 czopek Tramal zawiera 100 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Czopek : woskowy, koloru od białego do bladożółtego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doodbytnicze.

Dawkowanie powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości bólowych oraz osobniczej wrażliwości pacjenta.

*Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:*

Tramal, czopki stosuje się: 100 mg (1 czopek) co 4 - 6 godzin.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie należy stosować dawki większej niż 400 mg tramadolu chlorowodoru na dobę, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi.

*Dzieci w wieku powyżej 1 roku:*

Tramal w czopkach nie jest zalecany dla dzieci poniżej 12 lat ze względu na moc pojedynczej dawki..

*Pacjenci w wieku podeszłym*

Modyfikowanie dawkowania nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat, u których nie występują kliniczne objawy niewydolności wątroby lub nerek. U pacjentów w wieku 75 lat i

starszych eliminacja leku może być przedłużona. Dlatego też należy wydłużyć odstęp pomiędzy dawkami.

#### *Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek/dializowani i (lub) wątroby*

U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby ulega wydłużeniu czas eliminacji tramadolu.

W stanach tych należy ostrożnie rozważyć wydłużenie odstępów między dawkami dostosowując je do stopnia niewydolności.

#### **Sposób stosowania**

Czopek należy umieścić w odbyticy, najlepiej po wypróżnieniu.

#### **Okres stosowania**

Nie należy stosować tramadolu dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności długotrwałego leczenia przeciwbólowego ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, należy uważnie i regularnie kontrolować stan kliniczny pacjenta (przerywając na pewien czas podawanie produktu leczniczego, jeśli to konieczne), aby móc ocenić czy, i w jakiej dawce leczenie powinno być kontynuowane.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

- stwierdzona nadwrażliwość na tramadol, inne opioidowe leki przeciwbólowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1.),
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, w tym opioidami lub lekami psychotropowymi,
- u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5.),
- padaczka nie poddająca się leczeniu
- leczenie uzależnienia od opioidów.

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

Tramadol 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 leczniczego u pacjentów ze zwiększoną

wrażliwością na leki opioidowe.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobową produktu leczniczego 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.

Tramadol rzadko może powodować uzależnienie. Podczas długotrwałego stosowania może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

Nie należy pić alkoholu podczas leczenia tramadolem.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji:**

Tramadolu nie należy stosować z inhibitorami MAO oraz w okresie 14 dni po ich odstawieniu ze względu na ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń czynności układu nerwowego i oddechowego (patrz punkt 4.3.).

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą ulec nasileniu w razie jednoczesnego stosowania innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz alkoholu (patrz punkt 4.8)

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

Równoczesne stosowanie tramadolu z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna itp.) jest niewskazane ze względu na możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

Tramadol może wywoływać drgawki, a także nasilać to działanie niepożądane inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpсихотycznych oraz innych leków obniżających próg drgawkowy.

W pojedynczych przypadkach opisywano wystąpienie zespołu serotoninowego po stosowaniu tramadolu jednocześnie z innymi lekami serotonergicznymi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory MAO. Objawami zespołu serotoninowego mogą być np., dezorientacja, pobudzenie, gorączka, nadmierne pocenie, niezdolność, wzmożenie odruchów, drgawki kloniczne mięśni, biegunka. Odstawienie leku serotonergicznego zwykle powoduje szybką poprawę. Zastosowanie leczenia farmakologicznego zależy od rodzaju i ciężkości objawów.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną i acenokumarolem) 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.)

Istnieje ograniczona liczba doniesień o zwiększonym zapotrzebowaniu na tramadol u pacjentów z bólem poporacowym, u których w okresie okołoperacyjnym stosowano przeciwwymiotnie antagonistę receptorów 5-HT<sub>3</sub> ondansetron.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ tramadolu stosowanego w bardzo dużych dawkach na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków. Nie obserwowano działania teratogenne. Tramadol przenika przez barierę łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone. Z tego powodu nie należy stosować tramadolu u kobiet w ciąży.

Podawany w okresie przed- i okołoporodowym tramadol nie zaburza czynności skurczowej macicy.

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

W okresie karmienia piersią około 0,1% przyjętej dawki przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu nie zaleca się stosować tramadolu w okresie karmienia piersią. Przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne w przypadku jednorazowego podania produktu leczniczego.

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

Nawet w zalecanych dawkach tramadol może powodować objawy takie jak senność i zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami psychotropowymi.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi przez ponad 10% pacjentów były: nudności i zawroty głowy.

Określenia częstości występowania działań niepożądanych podano jak niżej:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

#### Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

*Niezbyt często:* zaburzenia czynności układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zapaść sercowo-naczyniowa).

Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania

produktu leczniczego oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

*rzadko*: bradykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego

#### Zaburzenia układu nerwowego:

*bardzo często*: zawroty głowy

*często*: bóle głowy, senność

*rzadko*: zmiany apetytu, parestezje, drżenia, zahamowanie oddychania, drgawki typu padaczkowego, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia.

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.

Drgawki typu padaczkowego występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz jednocześnie leków obniżających próg drgawkowy (patrz punkty 4.4. i 4.5.)

*częstość nie znana*: zaburzenia mowy

#### Zaburzenia psychiczne:

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

Po zastosowaniu tramadolu 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 rozpoznawania (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie.

#### Zaburzenia oka:

*rzadko*: nieostre widzenie

*częstość nie znana*: rozszerzenie źrenic

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

*rzadko*: duszność

Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej w czasie leczenia tramadolem, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

*bardzo często:* nudności,

*często:* zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wymioty

*niezbyt często:* odruchy wymiotne, niestrawność, wzdęcia, biegunka

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

*często:* nadmierne pocenie

*niezbyt często:* odczyny skórne (świąd, wysypka, pokrzywka)

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

*rzadko:* osłabienie mięśni szkieletowych

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W kilku pojedynczych przypadkach zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu tramadolu.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

*rzadko:* zaburzenia oddawania moczu (trudności w oddawaniu moczu, objawy dyzuryczne i zatrzymanie moczu).

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

*często:* uczucie zmęczenia,

*rzadko:* reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk naczyniowo-nerwowy) i anafilaksja; reakcje odstawienne, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezja, drżenia, objawy żołądkowo-jelitowe.

Do innych bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: napady paniki, nasilony lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (dezorientacja, urojenia, depersonalizacja, utrata poczucia rzeczywistości, paranoja).

#### **4.9. Przedawkowanie**

### *Objawy zatrucia*

Objawy zatrucia tramadolem są podobne do objawów zatrucia innymi ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi (opiodami). Należą do nich: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść naczyniowo-sercowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu.

### *Leczenie objawów zatrucia*

Pacjenta należy leczyć w oddziale intensywnej opieki medycznej.

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz, w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i czynność serca. 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 przypadku zatrucia postaciami doustnymi należy spowodować wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka z węglem aktywowanym w czasie do 2 godzin po spożyciu tramadolu. Opróżnienie żołądka po upływie 2 godzin może być uzasadnione w przypadku zatrucia wyjątkowo dużymi dawkami lub postaciami o przedłużonym uwalnianiu.

Tramadol jedynie w niewielkim stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też metody te nie są odpowiednie jako jedyne leczenie w przypadkach ostrych zatruc tą substancją.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, inne opioidy KOD ATC N02AX 02

Tramadol należy do opiodowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, nioselektywnego agonistę receptorów opiodowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , ze szczególnym powinowactwem do receptora  $\mu$ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego, to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa również przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w zalecanych dawkach nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły morfiny.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność bezwzględna produktu Tramal czopki wynosi 78 +/- 10%.

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 O-demetylo metabolitu stwierdzono w pokarmie kobiecym (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

Okres półtrwania w fazie eliminacji  $T_{1/2,\beta}$  wynosi około 6 godzin, niezależnie od sposobu podania.

U pacjentów powyżej 75 lat może on zostać przedłużony o współczynnik 1,4.

Na stężenie w surowicy tramadolu i jego aktywnych metabolitów może mieć wpływ zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w metabolizmie tramadolu. Jak dotąd, nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki.

Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% dawki.

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, także w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 godziny i 43,2 godziny.

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 osobnicze 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.

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.

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

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku powtarzanego podawania szczurom i psom tramadolu doustnie i parenteralnie przez 6 do 26 tyg. 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 bez żadnych działań niepożądanych dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., a psy także dawki doodbytnicze 20 mg/kg mc.

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 samców pozostawała niezaburzona. Po podaniu większych dawek (pow. 50 mg/kg mc./dobę) u samic występowało zmniejszenie płodności i zmniejszenie liczby ciąży. 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 chlorowodorku tramadolu u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak jakiegokolwiek związku między podawaniem tramadolu a częstotliwością 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**

Tłuszcz twardy

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3. Okres ważności**

5 lat

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30<sup>0</sup> C

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

Czopki pakowane są pojedynczo w folię aluminiową; po 5 w tekturowe pudełko.

### **6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Bez szczególnych wymagań.

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

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Niemcy

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

R/2537

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO**

**OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

12. 03. 1985/ 18.06.1999/ 30.07.2004/ 23.06.2005

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

**2008 -06- 2 6**

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-062 Warszawa  
ul. Miodowa 16