SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2008 -11- 20

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRAMADOL SYNTEZA 100 mg/ml krople doustne

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml preparatu zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*).
Substancje pomocnicze: etanol ~ 500 mg/ml.
Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne.
Przezroczysty roztwór o zapachu alkoholu etylowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat stosuje się doustnie.
Dorośli i dzieci w wieku powyżej 14 lat: dawka pojedyncza 20 kropli (50 mg) doustnie, na łyżeczkę cukru lub w wodzie, soku owocowym. Jeżeli działanie przeciwbólowe po 30 do 60 minutach od przyjęcia jednorazowej dawki jest niewystarczające, dawkę można powtórzyć. Średnia dawka dobowa: 20 kropli, co 6 godzin (4 razy 20 kropli, czyli 200 mg). Zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 400 mg (8 razy 20 kropli).
Dawkowanie powinno być dostosowane do siły bólu. W leczeniu bólu przewlekłego i nowotworowego lekarz może zalecić inny sposób dawkowania.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tramadol, inne opiodowe leki przeciwbólowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1.),
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, w tym opiodami 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.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

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 podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu 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 dobowa 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.

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 przeciwbólowe 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 wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych oraz innych leków obniżających próg drgawkowy.

W pojedynczych przypadkach opisywano wystąpienie zespołu serotoninowego po stosowaniu tramadolu jednocześnie z innymi lekami serotoninergicznymi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inbitory MAO. Objawami zespołu serotoninowego moga być np. splątanie, pobudzenie, gorączka, nadmierne pocenie, niezborność, wzmożenie odruchów, drgawki

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

kloniczne mięśni, biegunka. Odstawienie leku serotoninergicznego 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 poperacyjnym, u których w okresie okołooperacyjnym stosowano przeciwwymiotnie antagonistę receptorów 5-HT3 ondansetron.

4.6. Ciąża lub laktacja

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 tramadolu nie należy stosować 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 przewlekłe w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

W okresie karmienia piersią około 0,1% dawki przyjętej przez matkę 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 leku.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

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

W czasie stosowania leku nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

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 (≥1/10)

często (≥1/100 do 1/10)

niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)

rzadko (≥1/10000 do <1/1000)

bardzo rzadko (<1/10 000)

nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia serca i 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 leku 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 padaczki, mimowolne skurcze mięsni, 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 padaczki występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz jednocześnie leków obniżających próg drgawkowy (patrz punkty 4.4. i 4.5.)
częstość nieznana: 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). Lek może wywołać uzależnienie.

Zaburzenia oka:
rzadko: nieostre widzenie,
częstość nieznana: 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.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

Zaburzenia żołądka i jelit:
bardzo często: nudności,
często: zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wymioty,
niezbyt często: odruchy wymiotne, podrażnienie żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), 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 wzrost 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 i 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 realności, paranoja).

4.9. Przedawkowanie

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

Leczenie objawów zatrucia
Chorego należy umieścić w oddziale intensywnej opieki medycznej.
Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz, w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i pracę 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 zatruć tą substancją.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidy, kod ATC: N02AX.02

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, nieselektywnego agonistę receptorów opioidowych μ, δ i κ, ze szczególnym powinowactwem do receptora μ. 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. Ma również mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na l/10 do 1/6 siły morfiny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzone badania porównawcze leku TRAMADOL SYNTEZA w postaci kapsułek i kropli wykazały istotne różnice w wartościach parametrów farmakokinetycznych.
Różnice parametrów dotyczące absorpcji (A, k_a, $t_{0,5a}$) spowodowane są szybszym wchłanianiem leku z roztworu.
Stopień dostępności biologicznej (EBA) leku TRAMADOL SYNTEZA krople wynosi 100%.
Po podaniu kropli maksymalne stężenie (Cmax) we krwi uzyskuje po około 1 godzinie (kapsułki - 2 godz.), natomiast działanie przeciwbólowe rozpoczyna się po ok. 15 do 30 min. i utrzymuje się ok. 3 do 5 godzin.
Zaburzenia czynności nerek nieznacznie wydłużają czas działania.
Stopień wiązania się z białkami osocza wynosi 20%.
Tramadolu chlorowodorek metabolizowany jest w wątrobie.
Okres półtrwania ($T_{0,5}$) wynosi około 5 godz. Wydalany jest w 25 - 35% w stanie niezmienionym z moczem.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania porównawcze toksyczności ostrej przeprowadzone na myszach i szczurach wykazały, że nie ma różnic między preparatem referencyjnym i substancją tramadolu chlorowodorek.

Wyniki badań tramadolu chlorowodorek:
dla myszy LD_{50} = 147 mg/kg,
dla szczurów LD_{50} = 145 mg/kg.

Wyniki badań preparatu referencyjnego:
dla myszy LD_{50} = 145 mg/kg,
dla szczurów LD_{50} = 137 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 70%

2008 -12- 16
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła (typu III) z kroplomierzem z LDPE i nakrętką z PP, w tekturowym pudełku.
10 ml w butelce

6.6. Instrukcja dotycząca sposobu użycia leku

Brak szczególnych wymagań.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczno-Chemiczne „SYNTEZA" Sp. z o.o.
ul. Św. Michała 67/71,
61-005 Poznań
Tel. 0 61 879-20-81

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2947

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

10.08.1999 r./06.10.2004 r./21.07.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 16

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa