

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Vitabalans, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, okrągła, wypukła tabletką z linią podziału na jednej stronie. Średnica 9 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanego do silnego bólu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i wrażliwości danego pacjenta. Ogólnie należy stosować najniższą skuteczną dawkę w celu właściwej kontroli bólu.

Jeśli nie przepisano inaczej, Tramadol Vitabalans należy stosować następująco:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsi

Dawka początkowa wynosi 50-100 mg (1-2 tabletki), w zależności od nasilenia bólu. Następnie można stosować dawkę 50 lub 100 mg (1 lub 2 tabletki) 3-4 razy na dobę (w odstępie 6-8 godzin). W przypadkach ostrego bólu wymagana jest zwykle dawka początkowa 100 mg (2 tabletki). Dawka początkowa 50 mg (1 tabletką) jest zalecana w przypadkach bólu przewlekłego.

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłku.

Pacjenci powinni zawsze otrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę, zapewniającą działanie przeciwbólowe. Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 400 mg, chyba że występują szczególne okoliczności kliniczne.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tramadol Vitabalans dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ze względu na rodzaj i nasilenie choroby niezbędne jest długotrwałe leczenie bólu z zastosowaniem tramadolu, należy starannie i regularnie kontrolować stan pacjenta (w razie konieczności czasowo odstawiając lek), aby ustalić, czy dalsze leczenie jest konieczne i w jakim zakresie powinno być prowadzone.

Dzieci

Tramadol Vitabalans nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie wykazano jego bezpieczeństwa ani skuteczności w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zwykle nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku poniżej 75 lat bez klinicznego zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Czas eliminacji tramadolu może wydłużać się u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Dlatego, jeśli jest to konieczne, odstępy między kolejnymi dawkami można wydłużyć w oparciu o indywidualne potrzeby pacjenta. Maksymalna zalecana dawka wynosi 300 mg.

Niewydolność nerek/ pacjenci dializowani oraz zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. W tej grupie pacjentów należy rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami w oparciu o indywidualne wymagania pacjenta.

Cele leczenia i przerwanie stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tramadol Vitabalans należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawek w razie konieczności. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio utrzymywać bólu pod kontrolą, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Tramadol Vitabalans jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w ostrym zatruciu alkoholem lub nasennymi, przeciwbólowymi, opioidowymi albo psychotropowymi produktami leczniczymi,
- u pacjentów stosujących inhibitory MAO aktualnie lub w ciągu ostatnich 14 dni (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z niekontrolowaną lekami padaczką,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min),
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby,
- w programach substytucyjnych dla pacjentów uzależnionych od narkotyków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Tramadol Vitabalans u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów z urazem głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanym przyczynie, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub czynności oddechowej i podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt u pacjentów z nadwrażliwością na opioidy.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z depresją oddechową lub jeśli jednocześnie podawane są leki mające działanie hamujące na OUN (patrz punkt 4.5), lub jeśli zostały znacznie przekroczone zalecane dawki (patrz punkt 4.9), jako że w takich sytuacjach nie można wykluczyć wystąpienia depresji oddechowej.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może być większe w przypadku przekroczenia maksymalnej zalecanej dawki dobowej tramadolu

(400 mg). Ponadto, tramadol może zwiększać ryzyko napadu u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką lub u których istnieje prawdopodobieństwo napadów padaczkowych mogą być leczeni tramadolem tylko, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

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

Tramadol nie jest odpowiedni do terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. Wprawdzie jest agonistą receptorów opioidowych, jednak nie znosi objawów odstawienia morfiny.

Tramadol Vitabalans nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie wykazano jego bezpieczeństwa ani skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność stosując tramadol u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Tolerancja i zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Tramadol Vitabalans, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. Opioid Use Disorder). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Vitabalans może prowadzić do wystąpienia OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Tramadol Vitabalans może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów z obecnością w wywiadzie – osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) – zaburzeń spowodowanych zażywaniem substancji (łącznie z chorobą alkoholową), u osób aktualnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie (np. głęboka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Tramadol Vitabalans należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. W razie wystąpienia tych objawów, należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem.

Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, można nie uzyskać odpowiedniego działania przeciwbólowego. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju 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
Północnoeuropejska

1,9%
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.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki do nich podobne

Jednoczesne stosowanie Tramadol Vitabalans i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków do nich podobnych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na opisane ryzyko jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi powinno być zastrzeżone tylko dla pacjentów, dla których nie są dostępne inne metody leczenia. W przypadku Podjęcia decyzji o przepisaniu Tramadol Vitabalans jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najniższą skuteczną dawkę oraz możliwie najkrótszy czas leczenia.

Pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem występowania oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W tym względzie stanowczo zaleca się poinformowanie pacjentów oraz ich opiekunów, aby mieli świadomość możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe 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.

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 lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować produktu Tramadol Vitabalans jednocześnie z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w ciągu 14 dni przed podaniem opioidowego leku przeciwbólowego - petydyny, zaobserwowano zagrażające życiu interakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i układu krążenia. Nie można wykluczyć podobnych interakcji pomiędzy inhibitorami MAO i tramadolem.

Jednoczesne stosowanie tramadolu z innymi produktami leczniczymi, mającymi działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy lub z alkoholem, może nasilać jego działanie na OUN (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie produktu Tramadol Vitabalans gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami do nich podobnymi zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Dotychczasowe wyniki badań farmakokinetycznych wykazały małe prawdopodobieństwo istotnych klinicznie interakcji w przypadku jednoczesnego lub uprzedniego podania cymetydyny (inhibitor enzymów). Jednoczesne lub uprzednie podanie karbamazepiny (induktor enzymów) może zmniejszać i skracać działanie przeciwbólowe.

Tramadol może powodować drgawki oraz zwiększać ryzyko drgawek podczas jednoczesnego stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny-norepinefryny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych produktów leczniczych, obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol), powodując drgawki.

Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i innych leków serotoninerгіcznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-norepinefryny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując tramadol jednocześnie z pochodnymi kumaryny (np. warfaryna) z powodu doniesień o podwyższeniu wskaźnika INR, krwotokach i podbiegnięciach krwawych u niektórych pacjentów.

Inne produkty lecznicze o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takie jak ketokonazol, rytonawir i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm czynnego metabolitu, uzyskiwanego w wyniku O-demetylacji. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie było badane (patrz punkt 5.2).

Inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że są inhibitorami CYP2D6 mogą hamować metabolizm tramadolu oraz wpływać na stężenie tramadolu w osoczu, nie zgłaszano istotnych klinicznie interakcji (patrz punkt 5.2).

W ograniczonej liczbie badań przed- lub pooperacyjne zastosowanie przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃, ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie pacjenta na tramadol w celu zmniejszenia bólu pooperacyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania przeprowadzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie wykazały wpływu tramadolu na płodność.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach bardzo duże dawki tramadolu wpływały na rozwój narządów wewnętrznych i proces kostnienia oraz śmiertelność potomstwa. Nie zaobserwowano działania teratogennego. Tramadol przenika przez łożysko. Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tramadolu podczas ciąży u człowieka są niewystarczające, nie należy więc stosować tramadolu u kobiet w ciąży.

Tramadol podany przed porodem lub w jego trakcie nie wpływa na skurcze macicy. Może u noworodków powodować zmiany częstości oddechu, które zwykle nie mają znaczenia klinicznego. Przewlekłe stosowanie w ciąży może wywołać u noworodka objawy odstawienia.

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

Tramadol Vitabalans, nawet jeśli jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami, może powodować senność i zawroty głowy, zaburzając tym samym reakcje kierowców i operatorów maszyn. Takie działanie obserwuje się zwłaszcza po jednoczesnym spożyciu alkoholu lub przyjęciu substancji psychotropowych. Tramadol może też powodować drżenie i zaburzenia widzenia oraz postrzegania. Jeśli pojawią się takie działania, pacjent nie powinien prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi są nudności i zawroty głowy, występujące u ponad 10% pacjentów.

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych jest następująca:

- 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 ($< 1/10\,000$),
- Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: zmiany apetytu

Nieznana: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: omamy, splątanie, zaburzenia snu, niespójna mowa, lęk i koszmary senne. Po podaniu tramadolu mogą wystąpić psychiczne objawy niepożądane o różnym charakterze i nasileniu (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Obejmują one zmiany nastroju (zwykle euforia, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zwykle jest ona zmniejszona, niekiedy nasilona) i zmiany w zdolnościach poznawczych i sprawności zmysłów (np. trudności w podejmowaniu decyzji, postrzeganiu). Może wystąpić uzależnienie. Objawy zespołu z odstawienia, podobne do tych przy odstawianiu opioidów, mogą być następujące: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierne pobudzenie ruchowe, drżenie i objawy z przewodu pokarmowego. Inne objawy, bardzo rzadko obserwowane podczas odstawiania tramadolu, to: napady lęku panicznego, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nieprawidłowe objawy z OUN (tj. splątanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy.

Często: bóle głowy, senność.

Rzadko: zaburzenia mowy, parestezje, drżenie, depresja oddechowa, drgawki podobne do padaczkowych, zaburzenia koordynacji, mimowolne skurcze mięśni, omdlenie. Jeśli została znacząco przekroczona zalecana dawka i jednocześnie podawane są substancje hamujące działanie na OUN (patrz punkt 4.5), może wystąpić depresja oddechowa. Drgawki podobne do napadu padaczkowego pojawiały się głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub po jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych, obniżających próg drgawkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Częstość nieznana: zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka

Rzadko: zwężenie źrenicy oka (mioza), rozszerzenie źrenicy oka (mydriasis), niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego (kołatanie serca, częstoskurcz, niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść sercowo-naczyniowa). Te działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza po podawaniu dożylnym lub podczas wysiłku fizycznego.

Rzadko: bradykardia, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność

Częstość nieznana: czkawka, istnieją doniesienia o nasileniu astmy oskrzelowej, jednak nie udowodniono związku przyczynowo skutkowego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty, zaparcia, suchość w ustach.

Niezbyt często: odruch wymiotny, podrażnienie żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcia), biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: w kilku pojedynczych przypadkach donoszono o zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych, powiązane czasowo z zastosowaniem tramadolu do celów leczniczych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nasilone pocenie.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zaburzenia oddawania moczu (trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne

Często: uczucie zmęczenia.

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Tramadol Vitabalans, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

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 przedawkowania

Oczekuje się przede wszystkim objawów zatrucia tramadolem, podobnych do tych po przedawkowaniu innych leków przeciwbólowych, działających na ośrodkowy układ nerwowy (opiodów). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, depresję oddechową aż do zatrzymania oddechu. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Leczenie przedawkowania

Mają zastosowanie ogólne środki ratownicze. Należy udrożnić drogi oddechowe i podtrzymywać oddech oraz krążenie, postępując w zależności od objawów. Odtrutką swoistą jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nalokson nie był skuteczny w opanowaniu drgawek. Należy w takich przypadkach podawać dożylnie diazepam.

Zaleca się podanie węgla aktywnego lub przeprowadzenie płukania żołądka w ciągu 2 godzin od przedawkowania tramadolu. Usunięcie tramadolu z przewodu pokarmowego może być również korzystne po dłuższym czasie od przedawkowania, jeśli było ono bardzo znaczne lub jeśli przyjęto produkt o przedłużonym uwalnianiu.

Tramadol jest w niewielkim stopniu eliminowany z surowicy poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Leczenie ostrego zatrucia tramadolem za pomocą jedynie hemodializy lub hemofiltracji nie jest więc odpowiednim sposobem na odtrucie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne opioidy. Kod ATC: N02AX02.

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych, działających ośrodkowo. Jest nieselektywnym czystym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ z najsilniejszym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy, mogące przyczyniać się do działania przeciwbólowego, to zahamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny i nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol, w szerokim zakresie dawkowania przeciwbólowego nie ma działania hamującego na układ oddechowy. Ma też mniejszy wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego. Oddziaływanie tramadolu na układ krążenia jest zwykle nieznaczne. Tramadol wykazuje 1/10 do 1/6 działania 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 jest wchłaniany w ponad 90%. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi ok. 70% niezależnie od jednoczesnego przyjmowania pokarmu. Różnica pomiędzy wchłoniętym i niezmetylizowanym dostępnym tramadolem, wynika prawdopodobnie z efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30 %. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po około 2 godzinach po przyjęciu doustnym tramadolu.

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek (objętość dystrybucji wynosi 203 ± 40 l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg i łożysko. Bardzo niewielkie ilości substancji czynnej i jej pochodnej po O-demetylacji są wykrywane w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1 % i 0,02 % przyjętej dawki).

Metabolizm tramadolu u ludzi polega głównie na N- i O-demetylacji oraz sprzęganiu produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Farmakologicznie czynny jest tylko O-desmetylotramadol. Pomiedzy innymi metabolitami istnieją znaczne różnice ilościowe u różnych osób. Do chwili obecnej zidentyfikowano w moczu jedenaście metabolitów. Badania na zwierzętach wykazały, że O-desmetylotramadol ma silniejsze działanie niż substancja macierzysta, wskaźnik 2:4. Okres półtrwania wynosi 7,9 h (zakres 5,4 – 9,6 h) i odpowiada mniej więcej czasowi półtrwania 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.

Tramadol i jego metabolity są niemal całkowicie wydalone przez nerki. Łączne wydalenie drogą nerkową stanowiło 90% całkowitej radioaktywności podanej dawki. Okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji wynosi około 6 h, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat może się on wydłużać o czynnik wynoszący około 1,4. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił średnio $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetylotramadol), w skrajnych przypadkach odpowiednio 22,3 h i 36 h. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) wynosił odpowiednio $11,0 \pm 3,2$ h i $16,9 \pm 3$ h), w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 h i 43,2 h.

Tramadol ma liniowy profil farmakokinetyczny w zakresie dawek leczniczych.

Stosunek pomiędzy stężeniem w surowicy i działaniem przeciwbólowym jest zależny od dawki, lecz różni się znacznie u poszczególnych przypadków. Stężenie 100-300 ng/ml w surowicy jest zwykle skuteczne.

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

Po wielokrotnym doustnym lub pozajelitowym podawaniu dawki tramadolu przez 6-26 tygodni u szczurów i psów oraz podawaniu doustnym przez 12 miesięcy u psów nie stwierdzono w badaniach hematologicznych, klinicznych, biochemicznych ani histologicznych żadnych zmian związanych ze stosowaniem tej substancji. Objawy z ośrodkowego układu nerwowego obserwowano wyłącznie po podaniu dużych dawek, znacznie przekraczających zakres dawek leczniczych: pobudzenie, nasilone ślinienie, drgawki i ograniczenie przyrostów masy ciała. Psy i koty tolerowały dawki doustne, wynoszące odpowiednio 20 mg/kg i 10 mg/kg masy ciała, a psy – dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg masy ciała bez reakcji niepożądanych.

Tramadol podawany szczurom w dawkach 50 mg/kg/dobę i większych miał działanie toksyczne dla samic i zwiększał śmiertelność nowonarodzonych młodych. Stwierdzano zahamowanie rozwoju młodych pod postacią zaburzeń kostnienia oraz opóźnionego wykształcenia wejścia pochwy i otwarcia oczu. Nie stwierdzono wpływu leku na płodność samic i samców. U królików obserwowano działanie toksyczne u samic od dawki 125 mg/kg, jak również zaburzenia rozwoju kośćca u młodych.

Niektóre badania *in vitro* wykazały działanie mutagenne. Badania *In vivo* nie wykazały jednak takich efektów. Zgodnie z uzyskaną dotąd wiedzą, tramadol można zaklasyfikować jako produkt niemutageny.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym tramadolu chlorowodoru prowadzono na szczurach i myszach. Badanie na szczurach nie wykazało zwiększenia częstości występowania guzów w związku ze stosowaniem badanej substancji. W badaniu na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków z komórek wątroby u samców (zależne od dawki, nieistotne statystycznie zwiększenie częstości po dawce 15 mg/kg i większej) i zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic we wszystkich grupach dawkowania (znaczące statystycznie, lecz niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 oraz 300 tabletek w blistrach (PVC/Aluminium), w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLANDIA
Tel.: +358 (3) 615600
Faks: +358 (3) 6183130

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20718

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 listopada 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

2024-09-26