

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramal, 50 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: tramadolu chlorowodorek.

1 ampułka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku.

1 ampułka z 2 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 mg tramadolu chlorowodorku.

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Należy wybrać najmniejszą skuteczną dawkę warunkującą działanie przeciwbólowe.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, produkt leczniczy Tramal należy stosować jak niżej:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

50-100 mg tramadolu chlorowodorku co 4-6 godzin.

Nie należy stosować dawki większej niż 400 mg tramadolu chlorowodorku na dobę, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi.

Dzieci w wieku powyżej 1 roku:

Dawka jednorazowa: 1-2 mg/kg masy ciała.

Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 8 mg tramadolu chlorowodorku na kilogram masy ciała lub 400 mg tramadolu chlorowodorku.

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 powyżej 75 lat eliminacja leku może być przedłużona. Tym samym, zależnie od potrzeb pacjenta, w razie konieczności odstęp pomiędzy podawaniem kolejnych dawek można wydłużyć.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) dializowani oraz pacjenci z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest przedłużona.

U tych pacjentów, zależnie od ich potrzeb, należy starannie rozważyć wydłużenie odstępów między podawaniem kolejnych dawek.

Sposób stosowania

Podanie domięśniowe, dożylnie, podskórne lub w infuzji dożylniej. Produkt leczniczy Tramal należy wstrzykiwać powoli lub rozcieńczyć w rozcieńczalniku do infuzji i podawać w infuzji.

Okres stosowania

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

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Tramal jest przeciwwskazany:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w razie ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub innymi psychotropowymi produktami leczniczymi,
- u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z padaczką nie poddającą się leczeniu,
- w leczeniu uzależnienia od opioidów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol należy stosować z wyjątkową ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, u pacjentów po urazie głowy, we wstrząsie, w zaburzeniach świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń ośrodka oddechowego lub jego czynności oraz w razie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tramadolu 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 tramadolu chlorowodoru 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 ma mały potencjał uzależniający. Podczas długotrwałego stosowania może rozwijać się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie tramadolem powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadolu nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, ośrodka oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia takich samych reakcji po zastosowaniu produktu leczniczego Tramal.

Produkt leczniczy Tramal może spowodować nasilenie objawów niepożądanych ze strony

ośrodkowego układu nerwowego w razie jego jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu (patrz punkt 4.8).

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

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

Tramadol może wywoływać drgawki a także zwiększać możliwość ich wystąpienia podczas stosowania z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpсихотycznymi oraz innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy.

W pojedynczych przypadkach opisywano wystąpienie zespołu serotoninowego po okresowym stosowaniu tramadolu jednocześnie z innymi lekami serotonergicznymi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors-SSRIs) i inhibitory MAO. Objawami zespołu serotoninowego mogą być np. dezorientacja, pobudzenie, gorączka, nadmierne pocenie, niezdolność, wzmożenie odruchów, drgawki kloniczne mięśni i 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) ze względu na doniesienia o zwiększeniu wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.

Inne substancje czynne 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).

W nielicznych pracach opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których przed lub po zabiegu operacyjnym zastosowano, jako lek przeciwwymiotny, antagonistę receptorów serotoninowych 5-HT₃ - ondansetron.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Tramadol podawany w okresie przedporodowym i okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy.

U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu 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 ludzkiego. Nie należy stosować tramadolu w okresie karmienia piersią. Przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne w przypadku jednorazowego podania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet w zalecanych dawkach tramadol może powodować objawy takie jak senność oraz zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to

szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z innymi substancjami psychotropowymi, szczególnie alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano poniżej:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: zaburzenia czynności układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia);

Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas podawania dożylnie stosowanych postaci farmaceutycznych tramadolu oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Rzadko: bradykardia;

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: regulacja sercowo-naczyniowa (niedociśnienie posturalne lub zapaść sercowo-naczyniowa). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Badania diagnostyczne:

Rzadko: wzrost ciśnienia tętniczego;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: zmiany apetytu;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: zahamowanie oddychania, duszność;

W razie zastosowania dawek znacząco większych niż zalecane oraz w razie jednoczesnego stosowania innych substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5), może wystąpić zahamowanie oddychania.

Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: zawroty głowy;

Często: bóle głowy, senność;

Rzadko: parestezje, drżenia, drgawki typu padaczkowego, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia;

Drgawki typu padaczkowego występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz w razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które mogą obniżyć próg drgawkowy (patrz punkt 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). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie. Mogą pojawić się objawy odstawienne, podobne do tych, które występują po odstawieniu opiatów np. pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Bardzo rzadko obserwowano inne objawy, które pojawiły się po przerwaniu stosowania tramadolu: ataki paniki, silny niepokój, halucynacje, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Zaburzenia oka:

Rzadko: nieostre widzenie;

Częstość nieznana: rozszerzenie źrenic;

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: pocenie się;

Niezbyt często: odczyny skórne (np. 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 w związku czasowym z zastosowaniem tramadolu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: zaburzenia oddawania moczu (trudności w oddawaniu moczu, objawy dyzuryczne i zatrzymanie moczu);

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk naczyniowo-nerwowy), w tym anafilaksja;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: uczucie zmęczenia;

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po zatruciu tramadolem objawy są podobne do tych, które występują po zatruciu innymi ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi (opiodami). Należą do nich: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu.

Leczenie

Należy zastosować ogólnie przyjęte metody ratownicze.

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i układ krążenia. 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 razie zatrucia postaciami farmaceutycznymi stosowanymi doustnie poleca się ich usunięcie z żołądka i jelit za pomocą węgla aktywowanego lub wykonując płukanie żołądka, lecz jedynie

w ciągu 2 godzin od przyjęcia tramadolu przez pacjenta. Stosowanie ww. sposobów 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, jako nieskuteczne, nie mogą być używane jako jedyny sposób leczenia w przypadkach ostrych zatruc produktem leczniczym Tramal.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne opioidy, kod ATC: N02AX02.

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 składające się na jego działanie przeciwbólowe to hamowanie neuronalnego wychwyty zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w zalecanym zakresie dawek terapeutycznych nie hamuje czynności układu oddechowego. Ma on również mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ produktu leczniczego na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 (jedną dziesiątą) do 1/6 (jednej szóstej) siły działania morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu domięśniowym u ludzi, tramadol jest wchłaniany szybko i całkowicie: maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) jest osiągane po upływie 45 minut przy biodostępności prawie 100%. U ludzi około 90% tramadolu jest wchłaniane po podaniu doustnym produktu leczniczego Tramal w postaci kapsułek. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi $0,38 \pm 0,18$ h.

Porównanie obszaru pod krzywą przedstawiającą stężenie tramadolu w surowicy (AUC) po podaniu doustnym i dożylnym pokazuje biodostępność w zakresie $68 \pm 13\%$ dla tramadolu w postaci kapsułek. W porównaniu z innymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi całkowita biodostępność tramadolu w postaci kapsułek jest ekstremalnie wysoka.

Maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane po około 2 godzinach od zastosowania tramadolu w postaci kapsułek.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Tramal Retard 100, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie w surowicy $C_{max}=141 \pm 40$ ng/ml jest osiągane po 4,9 h; po zastosowaniu produktu leczniczego Tramal Retard 200, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu $C_{max}=260 \pm 62$ ng/ml jest osiągane po upływie 4,8 h.

Farmakokinetyka tramadolu w postaci tabletek i kropli doustnych nie różni się znacząco od farmakokinetyki tramadolu w postaci kapsułek w odniesieniu do stopnia biodostępności, którego miarą jest AUC. Istnieje 10% różnicy w C_{max} pomiędzy tramadolem w postaci kapsułek i tabletek. Czas do osiągnięcia C_{max} wynosił 1 h dla produktu leczniczego Tramal krople doustne, roztwór, 1,5 h dla tramadolu w postaci tabletek i 2,2 h dla tramadolu w postaci kapsułek, co wskazuje na szybkie wchłanianie płynnych postaci doustnych.

Całkowita biodostępność Tramalu w postaci czopków wynosi $78 \pm 10\%$.

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 ludzkim mleku (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

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

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalone przez nerki.

Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalenie w moczu 90% przyjętej dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2, \beta}$ wynosi około 6 h, niezależnie od sposobu podania.

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat ten okres może być przedłużony o 1.4.

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi $13,3 \pm 4,9$ h (dla tramadolu) oraz $18,5 \pm 9,4$ h (dla O-demetylotramadolu), w skrajnych przypadkach - odpowiednio 22,3 i 36 h.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <5 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji dla tramadolu wynosił $11 \pm 3,2$ h oraz dla O-demetylotramadolu $16,9 \pm 3$ h, a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 h i 43,2 h.

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 h (zasięg od 5,4 do 9,6 h) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.

Zależność pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym jest proporcjonalna do 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 6-26 tygodni 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 dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. a psy także dawki doodbytnicze 20 mg/kg mc. bez żadnych działań niepożądanych.

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 ciąż. 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 tramadolu chlorowodoru 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, nieznacznie 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

sodu octan trójwodny
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tramal, 50 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań nie powinien być stosowany jednocześnie z roztworami do wstrzykiwań diklofenaku, indometacyny, fenylobutazonu, diazepam, flunitrazepamu, midazolamu, glicerolu triazotanu.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ampulek po 1 ml z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
5 ampulek po 2 ml z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania.

Szacowanie dotyczące wielkości wstrzyknięcia

1) szacowanie całkowitej dawki tramadolu chlorowodorku (mg): masa ciała (kg) x dawka (mg/kg mc.)
2) szacowanie objętości (ml) rozcieńczonego roztworu, która ma zostać wstrzyknięta:
należy podzielić całkowitą dawkę (mg) przez właściwe stężenie rozcieńczonego roztworu (mg/ml; patrz tabela poniżej).

Tabela: Rozcieńczanie produktu leczniczego Tramal, 50 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

objętość roztworu do wstrzykiwań zawierającego 50 mg tramadolu chlorowodorku w 1 ml + objętość rozcieńczalnika	objętość roztworu do wstrzykiwań zawierającego 100 mg tramadolu chlorowodorku w 2 ml. + objętość rozcieńczalnika	Końcowe stężenie roztworu do wstrzykiwań po rozcieńczeniu (mg tramadolu chlorowodorku/ml)
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Zgodnie z wyliczeniami, produkt leczniczy Tramal, 50 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań dostępny w postaci ampulek należy rozcieńczyć poprzez dodanie odpowiedniego roztworu do rozcieńczania, wymieszać i podać wyliczoną objętość rozcieńczonego roztworu. Należy usunąć niewykorzystane resztki roztworu.

Instrukcja dotycząca usuwania leku

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Niemcy

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

2538

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpień 1983.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwiec 2008.

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