

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRAMAL<sup>®</sup>

Καψάκιο σκληρό 50 mg

Πόσιμες σταγόνες διάλυμα 100 mg/ml

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: υδροχλωρική τραμαδόλη

Καψάκιο σκληρό 50 mg

Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα σε σταγονομετρικό περιέκτη: 100 mg ανά 1 ml ( $\cong$  40 σταγόνες)

Έκδοχα: 1 ml διαλύματος περιέχει 200 mg σακχαρόζης (βλ. παράγραφο 4.4) και 1 mg macrogolglycerol hydroxystearate

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

- Δίχρωμα, πράσινα/κιτρινωπά, γυαλιστερά επιμήκη καψάκια με χαραγμένο το λογότυπο του παρασκευαστή

Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

- διαυγές ελαφρώς ιξώδες, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TRAMAL<sup>®</sup> χρησιμοποιείται για την συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου μέτριας έως ισχυρής έντασης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### **TRAMAL<sup>®</sup>, Καψάκιο σκληρό 50 mg**

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την ευαισθησία του κάθε ασθενούς. Γενικά πρέπει να επιλέγεται η μικρότερη αποτελεσματική αναλγητική δόση. Εκτός και εάν συνταγογραφηθεί διαφορετικά, το TRAMAL<sup>®</sup> πρέπει να χορηγείται ως ακολούθως:

##### Ενήλικες και έφηβοι άνω των 12 ετών:

50 – 100 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης κάθε 4 – 6 ώρες, ενώ δεν πρέπει να υπερβαίνεται η συνολική ημερήσια δόση των 400 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης, παρά μόνο σε ειδικές κλινικές περιστάσεις.

##### Παιδιά:

Τα καψάκια δεν ενδείκνυνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών, εξαιτίας των υψηλών δοσολογικών περιεκτικότητων.

### Γηριατρικοί ασθενείς:

Δεν είναι συνήθως απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέχρι 75 ετών) που δεν εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 75 ετών) η απομάκρυνση του φαρμάκου από την κυκλοφορία μπορεί να παραταθεί. Συνεπώς, τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων μπορεί να παραταθούν ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

### Νεφρική ανεπάρκεια/αιμοκάθαρση και ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια καθυστερεί η απομάκρυνση της τραμαδόλης. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη παράταση των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των δόσεων.

### **Τρόπος χορήγησης**

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα, να μη διαιρούνται ή να μασώνται, με επαρκή ποσότητα υγρών, ανεξάρτητα από τα γεύματα.

### **Διάρκεια χορήγησης**

Η τραμαδόλη δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται για διάστημα μεγαλύτερο από όσο είναι απόλυτα αναγκαίο. Αν η μακροχρόνια αντιμετώπιση του πόνου με τραμαδόλη είναι απαραίτητη, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση και τη σοβαρότητα της νόσου, πρέπει να γίνονται προσεκτικοί και τακτικοί έλεγχοι (με μεσοδιαστήματα ελεύθερα θεραπείας, αν απαιτείται) ως προς το αν και σε ποιο βαθμό είναι αναγκαία περαιτέρω θεραπεία.

### **TRAMAL<sup>®</sup>, Πόσιμες σταγόνες διάλυμα 100 mg/ml**

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την ευαισθησία του κάθε ασθενούς. Γενικά πρέπει να επιλέγεται η μικρότερη αποτελεσματική αναλγητική δόση. Εκτός και εάν συνταγογραφηθεί διαφορετικά, το TRAMAL<sup>®</sup> πρέπει να χορηγείται ως ακολούθως:

### <sup>35</sup>/<sub>17</sub> **Παιδιά από την ηλικία των τριών ετών και άνω και για εφήβους.**

Η συνηθισμένη δοσολογία είναι 1-2 mg/kg βάρους σώματος ανά δόση, τρεις με τέσσερις φορές την ημέρα, δηλαδή για βάρος σώματος 10 kg, 4 έως 8 σταγόνες ανά δόση. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 8 mg/kg βάρους σώματος.

Παρατίθεται ενδεικτικός πίνακας των συνηθισμένων δόσεων:

<b>Βάρος σώματος (ηλικία κατά προσέγγιση)</b>	<b>Αριθμός σταγόνων ανά δόση</b>	
	<b>1 mg/kg</b>	<b>2 mg/kg</b>
15 kg (3 ετών περίπου)	6 σταγόνες	12 σταγόνες
20 kg (6 ετών περίπου)	8 σταγόνες	16 σταγόνες
30 kg (9 ετών περίπου)	12 σταγόνες	24 σταγόνες
45 kg (12 ετών περίπου)	18 σταγόνες	36 σταγόνες
50 kg (15 ετών περίπου)	20 σταγόνες	40 σταγόνες

Να μην χορηγούνται περισσότερα από 100 mg ανά δόση και 400 mg την ημέρα, ακόμη και εάν το

βάρος σώματος είναι μεγαλύτερο των 50 kg.

#### Γηριατρικοί ασθενείς:

Δεν είναι συνήθως απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέχρι 75 ετών) που δεν εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 75 ετών) η απομάκρυνση μπορεί να παραταθεί. Συνεπώς, τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων μπορεί να παραταθούν ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

#### Νεφρική ανεπάρκεια/αιμοκάθαρση και ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια καθυστερεί η απομάκρυνση της τραμαδόλης. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη παράταση των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των δόσεων.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Το TRAMAL® πόσιμες σταγόνες, διάλυμα λαμβάνεται με μικρή ποσότητα υγρού ή με λίγη ζάχαρη, με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

Περιεχόμενη υδροχλωρική τραμαδόλη σε κάθε σταγόνα:

Αριθμός σταγόνων	Υδροχλωρική τραμαδόλη
1 σταγόνα	2.5 mg
5 σταγόνες	12.5 mg
10 σταγόνες	25 mg
15 σταγόνες	37.5 mg
20 σταγόνες	50 mg
25 σταγόνες	62.5 mg
30 σταγόνες	75 mg
35 σταγόνες	87.5 mg
40 σταγόνες	100 mg

#### **Διάρκεια χορήγησης**

Η τραμαδόλη δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται για διάστημα μεγαλύτερο από όσο είναι απόλυτα αναγκαίο. Αν η μακροχρόνια αντιμετώπιση του πόνου με τραμαδόλη είναι απαραίτητη, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση και τη σοβαρότητα της νόσου, πρέπει να γίνονται προσεκτικοί και τακτικοί έλεγχοι (με μεσοδιαστήματα ελεύθερα θεραπείας, αν απαιτείται) ως προς το αν και σε ποιο βαθμό είναι αναγκαία περαιτέρω θεραπεία.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Για χρήση σε αγωγή απεξάρτησης από ναρκωτικά.

- Γνωστή υπερευαισθησία στην τραμαδόλη ή στα οπιούχα ή σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος.
- Οξεία δηλητηρίαση ή υπερδοσολογία με φάρμακα κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ. (οινόπνευμα, υπνωτικά, άλλα αναλγητικά).
- Ταυτόχρονη ή πρόσφατη θεραπεία που προηγήθηκε εντός των προηγούμενων 15 ημερών, με αναστολείς της μονο-αμινο-οξειδάσης (αΜΑΟ), θεραπεία με λινεζολίδη.
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια.
- Τα καψάκια αντενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Οι πόσιμες σταγόνες αντενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 3 ετών.
- Γαλουχία.
- Επιληψία μη ελεγχόμενη με θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Συνδυασμός με τη βουπρενορφίνη, τη ναλβουφίνη και την πενταζοκίνη (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα»).

Αυτό το φάρμακο ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΓΕΝΙΚΑ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ, εκτός από αντίθετη άποψη του γιατρού σας:

- κατά τη κύηση,
- σε συνδυασμό με την καρβαμαζεπίνη.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### *Προειδοποιήσεις*

- Η παρατεταμένη χρήση για πολλούς μήνες μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε κατάσταση εξάρτησης. Σε ασθενείς με προδιάθεση, η θεραπεία πρέπει να γίνεται υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση. Οι υπεύθυνοι για το παιδί πρέπει να ενημερωθούν ότι οι σταγόνες πρέπει να φυλάσσονται σε μέρος απρόσιτο στα παιδιά ώστε να αποφευχθούν πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τυχόν υπερδοσολογία.
- Η τραμαδόλη δεν είναι κατάλληλη για αγωγή απεξάρτησης ή υποκατάστασης σε ασθενείς που παρουσιάζουν εξάρτηση από τα οπιοειδή. Αν και αγωνιστής των οπιοειδών, η τραμαδόλη δεν μπορεί να διορθώσει τα συμπτώματα στέρησης από τη μορφίνη.
- Περιπτώσεις σπασμών έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με προδιάθεση ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με φάρμακα τα οποία μπορούν να μειώσουν τον ουδό του επιληπτικού σπασμού, ιδιαίτερα με εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αναλγητικά που δρουν στο ΚΝΣ ή τοπικά αναισθητικά (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Οι υπό έλεγχο επιληπτικοί ασθενείς ή οι ασθενείς που πιθανόν να παρουσιάσουν σπασμούς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με τραμαδόλη μόνο σε περιπτώσεις που είναι απολύτως απαραίτητο.

- Δεν συνιστάται η λήψη οιοπνεύματος κατά την διάρκεια της θεραπείας.
  - Οι πόσιμες σταγόνες TRAMAL® περιέχουν σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην φρουκτόζη, στο σύνδρομο δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης ή σε ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

##### *Προφυλάξεις κατά τη χρήση*

- Η τραμαδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, ανάλογα με την προέλευση του πόνου και το προφίλ του ασθενή (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).
- Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπότασης, αναπνευστικής ανεπάρκειας και αναφυλακτικού σοκ, η ενδοφλέβια χορήγηση της τραμαδόλης απαιτεί στενή ιατρική παρακολούθηση και τη δυνατότητα χρήσης κατάλληλης συσκευής ανάνηψης.
- Η τραμαδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προφύλαξη σε πάσχοντες από ενδοκρανιακή υπέρταση, κρανιακή κάκωση, διαταραχή της συνείδησης χωρίς σαφή αιτία, διαταραχές του ΚΝΣ ή της αναπνευστικής λειτουργίας.
- Οι πόσιμες σταγόνες περιέχουν 0,0425 mg νατρίου ανά σταγόνα. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν πρόκειται να χορηγηθεί σε άτομα που ακολουθούν αυστηρή άναλο δίαιτα.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το TRAMAL® δεν πρέπει να συνδυάζεται με αναστολείς MAO (βλέπε παράγραφο 4.3 «Αντενδείξεις»).

Σε προηγούμενη χορήγηση αναστολέων MAO τις τελευταίες 14 ημέρες πριν από τη χρήση του οπιοειδούς πεθιδίνης, παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στην αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία, επικίνδυνες για τη ζωή. Οι ίδιες αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς MAO δεν μπορούν να αποκλεισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRAMAL®.

Η ταυτόχρονη χορήγηση TRAMAL® με άλλες ηρεμιστικές ουσίες που δρουν κεντρικά, περιλαμβανομένου του οιοπνεύματος, μπορεί να εντείνει τις ενέργειες στο ΚΝΣ.

Τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών μελετών έχουν αποδείξει μέχρι τώρα ότι κατά την ταυτόχρονη ή προηγούμενη χορήγηση σιμετιδίνης (αναστολέας ενζύμου) είναι απίθανο να συμβούν κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις. Η ταυτόχρονη ή προγενέστερη χορήγηση καρβामαζεπίνης (ενζυμικός επαγωγέας) μπορεί να μειώσει την αναλγητική ενέργεια και να βραχύνει τη διάρκεια της δράσης.

Ο συνδυασμός ανάμεικτων αγωνιστών/ανταγωνιστών (π.χ. βουπρενορφίνη, ναλβουφίνη, πενταζοκίνη) με τραμαδόλη δεν συνιστάται γιατί η αναλγητική ενέργεια ενός καθαρού αγωνιστή όπως είναι η τραμαδόλη μπορεί θεωρητικά να μειωθεί στις περιπτώσεις αυτές.

Η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει σπασμούς και να αυξήσει τη δυναμική ενέργεια των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και άλλων ψυχωσικών και φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό των σπασμών και να προκληθούν σπασμοί.

Σε μεμονωμένα περιστατικά, έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης σε χρονική σχέση με τη θεραπευτική χρήση της τραμαδόλης σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα όπως είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) ή οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO). Τα κλινικά σημεία του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να είναι π.χ. σύγχυση, πυρετός, διέγερση, εφίδρωση, αταξία, αύξηση των αντανακλαστικών, κλονικός σπασμός μυός και διάρροια. Με τη διακοπή των σεροτονινεργικών φαρμάκων επέρχεται συνήθως ταχεία βελτίωση. Η θεραπεία εξαρτάται από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με τραμαδόλη και παράγωγα κουμαρίνης (π.χ. βαρφαρίνη) διότι έχει αναφερθεί αυξημένη INR με μεγάλη αιμορραγία και εκχυμώσεις σε μερικούς ασθενείς.

Άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες ως γνωστόν αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη και η ερυθρομυκίνη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό της τραμαδόλης (N-απομεθυλίωση) και πιθανόν και τον μεταβολισμό του ενεργού O-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη. Η κλινική

σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Σε μικρό αριθμό μελετών η προ- ή μετεγχειρητική χρήση του αντιεμετικού 5-HT<sub>3</sub> ανταγωνιστή ondansetron αύξησε την ανάγκη σε τραμαδόλη σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι σε πολύ υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των οργάνων, στην οστεοποίηση και στη θνησιμότητα των νεογνών. Η τραμαδόλη διέρχεται το φραγμό του πλακούντα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια της τραμαδόλης στις έγκυες γυναίκες. Συνεπώς, η τραμαδόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση. Αυτή η διαπίστωση δεν οδηγεί αυτόματα στη σύσταση ότι πρέπει να διακοπεί η κύηση, αλλά οδηγεί σε στάση επαγρύπνησης και θέτει σαν στόχο τον προγεννητικό έλεγχο.

Η τραμαδόλη - που χορηγήθηκε πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού - δεν επηρεάζει τη συσταλτικότητα της μήτρας. Στα νεογνά μπορεί να επιφέρει αλλαγές στον αναπνευστικό ρυθμό που συνήθως δεν έχουν συσχετισθεί κλινικά. Η χρόνια χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα εξάρτησης του νεογνού.

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού περίπου 0.1% της δόσης που χορηγήθηκε στη μητέρα εκκρίνεται στο γάλα. Η χορήγηση της τραμαδόλης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Μετά από μία εφάπαξ χορήγηση τραμαδόλης δεν είναι συνήθως αναγκαία η διακοπή του θηλασμού.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Ακόμη και όταν λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες, η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει ενέργειες όπως υπνηλία και ζάλη και γι' αυτό μπορεί να μειώσει τις αντιδράσεις των οδηγών και των χειριστών μηχανημάτων. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, ιδιαίτερα αλκοόλη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία και ζάλη, που εμφανίζονται και οι δύο σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% των ασθενών.

Οι συχνότητες καθορίζονται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές:  $\geq 1/10$ ,

Συχνές:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ,

Όχι συχνές:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ,

Σπάνιες:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ,

Πολύ σπάνιες:  $< 1/10.000$

Μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Καρδιακές διαταραχές:

*Όχι συχνές:* στην καρδιαγγειακή ρύθμιση (αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανισθούν ιδιαίτερα κατά την ενδοφλέβια χορήγηση και σε ασθενείς που είναι σωματικά εξασθενημένοι.

*Σπάνιες:* βραδυκαρδία

Παρακλινικές εξετάσεις:

*Σπάνιες:* υπέρταση

Αγγειακές διαταραχές:

*Όχι συχνές:* στην καρδιαγγειακή ρύθμιση (ορθοστατική υπόταση ή καρδιαγγειακό collapse). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανισθούν ιδιαίτερα κατά την ενδοφλέβια χορήγηση και σε ασθενείς

που είναι σωματικά εξασθενημένοι.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

*Σπάνιες:* μεταβολές της όρεξης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

*Σπάνιες:* καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, δύσπνοια

Εάν οι συνιστώμενες δόσεις έχουν ξεπερασθεί σε σημαντικό βαθμό και χορηγούνται ταυτόχρονα άλλες ουσίες που δρουν κεντρικά (βλέπε παράγραφο 4.5), μπορεί να επέλθει καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση του άσθματος, ωστόσο δεν αποδείχθηκε αιτιολογική σχέση.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*

*Πολύ συχνές:* ζάλη

*Συχνές:* κεφαλαλγία, υπνηλία

*Σπάνιες:* , παραισθησία, τρόμος, επιληπτικού τύπου σπασμοί, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, αφύσικος συντονισμός, συγκοπή.

Εμφανίσθηκαν επιληπτικού τύπου σπασμοί κυρίως μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων τραμαδόλης ή μετά την ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τον ουδό του επιληπτικού σπασμού (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5 ).

*Μη γνωστές:* διαταραχές του λόγου

Ψυχιατρικές διαταραχές:

*Σπάνιες:* ψευδαισθήσεις, σύγχυση, διαταραχές του ύπνου, άγχος και εφιάλτες.

Μετά τη χορήγηση της τραμαδόλης μπορεί να εμφανισθούν ψυχιατρικές διαταραχές που διαφέρουν σε ένταση και φύση από ασθενή σε ασθενή (ανάλογα με την προσωπικότητα και τη διάρκεια της θεραπείας).

Αυτές περιλαμβάνουν μεταβολές της ψυχικής διάθεσης (συνήθως ευφορία, περιστασιακά δυσφορία), μεταβολές της δραστηριότητας (συνήθως καταστολή, περιστασιακά αύξηση) και μεταβολές της γνωστικής και αισθητήριας αντίληψης (π.χ. διαταραχές στη λήψη αποφάσεων και αντίληψης). Μπορεί να εμφανισθεί εξάρτηση. Μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα στέρησης παρόμοια με εκείνα των οπιούχων όπως: διέγερση, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Άλλα συμπτώματα που έχουν πολύ σπάνια παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας με τραμαδόλη περιλαμβάνουν: επεισόδια πανικού, έντονο άγχος, ψευδαισθήσεις, παραισθησίες, εμβοές των αυτιών και ασυνήθιστα συμπτώματα από το ΚΝΣ (π.χ. σύγχυση, παραλήρημα, αποπροσωποποίηση, αποπραγματοποίηση, παράνοια).

*Οφθαλμικές διαταραχές:*

*Σπάνιες:* θάμβος όρασης

*Μη γνωστές:* μυδρίαση

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

*Πολύ συχνές:* ναυτία

*Συχνές:* έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία

*Όχι συχνές:* άμεση ανάγκη για έμετο, γαστρεντερικός ερεθισμός (ένα αίσθημα δυσφορίας στο στομάχι, μετεωρισμός), διάρροια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

*Συχνές:* εφίδρωση

*Όχι συχνές:* δερματικές αντιδράσεις (π.χ. κνησμός, εξανθήματα, κνίδωση)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

*Σπάνιες:* κινητική αδυναμία.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Έχουν αναφερθεί σε λίγες μεμονωμένες περιπτώσεις αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων σε χρονική

συσχέτιση με τη θεραπευτική χρήση της τραμαδόλης.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Σπάνιες: διαταραχές της ούρησης (δυσκολία στην ούρηση, δυσουρία και επίσχεση ούρων).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. δύσπνοια, βρογχόσπασμος, συριγμός, αγγειονευρωτικό οίδημα) και αναφυλαξία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: κόπωση

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

*Συμπτώματα*

Κατ' αρχάς, κατά τη δηλητηρίαση με τραμαδόλη, τα συμπτώματα που πρέπει να αναμένονται είναι όμοια με εκείνα των άλλων κεντρικώς δρώντων αναλγητικών (οπιοειδών).

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι: μύση, έμετος, καρδιαγγειακό collapse, διαταραχές της συνείδησης μέχρι και κόμα, σπασμοί και καταστολή του αναπνευστικού μέχρι και ανακοπή της αναπνοής.

*Αντιμετώπιση*

Εφαρμόζονται τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών. Κρατήστε ανοικτή την αναπνευστική οδό (αναπνοή!), διατηρείστε την αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία ανάλογα με τα συμπτώματα. Το αντίδοτο για την αναπνευστική καταστολή είναι η ναλοξόνη. Σε πειραματόζωα η ναλοξόνη δεν είχε καμία επίδραση σε σπασμούς. Σε περιπτώσεις σπασμών μπορεί να χορηγηθεί διαζεπάμη ενδοφλεβίως.

Σε περίπτωση δηλητηρίασης με μορφές χορηγούμενες από το στόμα, χορήγηση ενεργού άνθρακα ή γαστρική πλύση συνιστάται μόνο μέσα σε 2 ώρες από τη λήψη της τραμαδόλης. Πλύση του γαστρεντερικού σε επόμενο στάδιο μπορεί να είναι χρήσιμη σε περίπτωση δηλητηρίασης με εξαιρετικά μεγάλες ποσότητες ή με μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Η τραμαδόλη μπορεί να απομακρυνθεί σε πολύ μικρό βαθμό ή καθόλου από το αίμα με αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση. Συνεπώς, η αντιμετώπιση της οξείας δηλητηρίασης με TRAMAL<sup>®</sup> με αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση μόνο δεν είναι κατάλληλη για αποτοξίνωση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοεργατική κατηγορία: άλλα οπιοειδή  
ATC κωδικός: N02AX02

Η τραμαδόλη είναι κεντρικά δρών οπιοειδές αναλγητικό, η αποτελεσματικότητά της οποίας οφείλεται στη συνέργεια, σε θεραπευτικές δόσεις:

- μίας οπιοειδούς ενέργειας οφειλόμενης στη σύνδεση με τους υποδοχείς οπιοειδών τύπου μ,
- μίας κεντρικής μονοαμινεργικής ενέργειας οφειλόμενης σε αναστολή της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης, του μηχανισμού που συμμετέχει στον έλεγχο της μεταβίβασης στους νευρώνες του Κ.Ν.Σ. του πόνου.

Όπως τα άλλα προϊόντα αυτής της κατηγορίας, η τραμαδόλη έχει αντιβηχικές ιδιότητες. Σε θεραπευτικές δόσεις, οι ενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα είναι ασθενείς. Οι κατασταλτικές ενέργειες της τραμαδόλη στο αναπνευστικό είναι ηπιότερες από εκείνες της μορφίνης. Μελέτες σε ζώα έδειξαν μειωμένη πιθανότητα εξάρτησης σε σύγκριση με αυτή της μορφίνης, και πολύ μικρή ανοχή.



## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από **ενδομυϊκή χορήγηση** στον άνθρωπο, η τραμαδόλη απορροφάται ταχέως και πλήρως: η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δημιουργείται μετά από 45 λεπτά και η βιοδιαθεσιμότητα είναι σχεδόν 100%. Στον άνθρωπο περίπου 90% της τραμαδόλη απορροφάται μετά τη χορήγηση από το στόμα (καψάκια). Για την απορρόφηση ο χρόνος ημιζωής είναι  $0,38 \pm 0,18$  ώρες.

Η σύγκριση των περιοχών κάτω από τις καμπύλες (AUC) συγκέντρωσης της τραμαδόλη στο πλάσμα μετά από το στόμα ή ενδοφλέβια χορήγηση δείχνει μια βιοδιαθεσιμότητα  $68 \pm 13\%$  για τα καψάκια. Σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή αναλγητικά η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των καψακίων TRAMAL® είναι πάρα πολύ υψηλή. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση των καψακίων TRAMAL®.

Η φαρμακοκινητική των δισκίων και των **σταγόνων** δεν διαφέρει σημαντικά από τη φαρμακοκινητική των καψακίων σε σχέση με το βαθμό της βιοδιαθεσιμότητας όπως προσδιορίστηκε από την AUC. Υπήρξε μια κατά 10% διαφορά της  $C_{max}$  μεταξύ των από του στόματος χορηγούμενων μορφών, καψακίων και δισκίων. Ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η  $C_{max}$  ήταν 1 ώρα για τις σταγόνες, 1,5 ώρες για τα δισκία και 2,2 ώρες για τα καψάκια, απόδειξη της ταχείας απορρόφησης των από του στόματος χορηγούμενων υγρών μορφών.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των **υποθέτων** είναι  $78 \pm 10\%$ .

Η τραμαδόλη παρουσιάζει μεγάλη συγγένεια με τους ιστούς ( $V_{d\beta} = 203 \pm 40$  l). Συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 20%.

Η τραμαδόλη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον φραγμό του πλακούντα. Πολύ μικρές ποσότητες της δραστικής ουσίας και του Ο-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη της ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα (0,1% και 0,02% αντίστοιχα της προηγούμενης δόσης).

Η αναστολή της δράσης του ενός ή και των δυο τύπων των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP2D6 που καταλύουν το βιομετασχηματισμό της τραμαδόλη μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση της τραμαδόλη και του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα. Μέχρι τώρα δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τους νεφρούς. Συνολικά στα ούρα αποβάλλεται το 90% της ολικής ραδιενέργειας της χορηγούμενης δόσης. Για την αποβολή ο χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2,\beta}$ ) είναι περίπου 6 ώρες, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Σε άτομα άνω των 75 ετών μπορεί να παραταθεί κατά ένα συντελεστή περίπου 1,4. Σε πάσχοντες από κίρρωση του ήπατος, η αποβολή έχει χρόνο ημιζωής  $13,3 \pm 4,9$  ώρες (τραμαδόλη) και  $18,5 \pm 9,4$  ώρες (Ο-απομεθυλοτραμαδόλη) και σε ακραία περίπτωση 22,3 ώρες και 36 ώρες αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 5 ml/min) οι τιμές ήταν  $11 \pm 3,2$  ώρες και  $16,9 \pm 3$  ώρες και σε ακραία περίπτωση 19,5 ώρες και 43,2 ώρες, αντίστοιχα.

Στον άνθρωπο η τραμαδόλη μεταβολίζεται κυρίως με N- και Ο-απομεθυλίωση και σύζευξη των προϊόντων της Ο-απομεθυλίωσης με γλυκουρονικό οξύ. Μόνο η Ο-απομεθυλοτραμαδόλη είναι φαρμακολογικά δραστική. Υπάρχουν από άτομο σε άτομο σημαντικές ποιοτικές διαφορές μεταξύ των άλλων μεταβολιτών. Μέχρι τώρα στα ούρα έχουν ανευρεθεί ένδεκα μεταβολίτες. Πειράματα σε ζώα έχουν αποδείξει ότι η Ο-απομεθυλοτραμαδόλη έχει ισχυρότερη δράση από τη μητρική ουσία κατά ένα συντελεστή 2-4. Ο χρόνος ημιζωής της  $t_{1/2,\beta}$  (6 υγιείς εθελοντές) είναι 7,9 ώρες (όρια 5,4 – 9,6 ώρες), δηλαδή ουσιαστικά ίδιος με το χρόνο ημιζωής της τραμαδόλη.

Η τραμαδόλη έχει ένα γραμμικό φαρμακοκινητικό προφίλ όταν χορηγείται στις θεραπευτικές δόσεις.

Η σχέση μεταξύ συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της αναλγητικής ενέργειας είναι δοσισεαρτώμενη, αλλά ποικίλλει σημαντικά σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Συγκέντρωση στο πλάσμα 100-300 ng/ml είναι συνήθως αποτελεσματική.

### **Στα παιδιά**

Φαρμακοκινητικές μελέτες στα παιδιά έχουν δείξει ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες στα παιδιά προσομοιάζουν πολύ με εκείνες των ενηλίκων.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μετά από επανειλημμένη από το στόμα και παρεντερική χορήγηση τραμαδόλη επί 6-26 εβδομάδες σε αρουραίους και σκύλους και από το στόμα χορήγηση επί 12 μήνες σε σκύλους οι αιματολογικές, κλινικο-χημικές και ιστολογικές εξετάσεις δεν έδειξαν αλλοιώσεις που έχουν σχέση με το φάρμακο. Εκδηλώσεις από το ΚΝΣ εμφανίστηκαν μόνο μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων σημαντικά μεγαλύτερων από τις θεραπευτικές δόσεις: ανησυχία, σιελόρροια, σπασμοί, μειωμένη αύξηση του βάρους. Οι αρουραίοι και οι σκύλοι ανέχτηκαν καλά δόσεις από το στόμα 20 mg/kg και 10 mg/kg βάρους σώματος αντίστοιχα και οι σκύλοι δόσεις από το ορθό 20 mg/kg βάρους σώματος χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Στους αρουραίους δόσεις τραμαδόλη από 50 mg/kg/24ωρο και πάνω προκάλεσαν τοξικές ενέργειες στις μητέρες των ζώων και αύξηση της νεογνικής θνησιμότητας. Η καθυστέρηση των απογόνων επήλθε με τη μορφή διαταραχών της οστεοποίησης και καθυστέρησης στο άνοιγμα του κόλπου και των οφθαλμών. Η ανδρική γονιμότητα δεν επηρεάστηκε. Σε μεγαλύτερες δόσεις (50 mg/kg/24 και πάνω) οι θήλεις παρουσίασαν μειωμένο ρυθμό κύησης. Στα κουνέλια υπήρξαν τοξικές ενέργειες στις μητέρες σε δόσεις 125 mg/kg και πάνω και σκελετικές ανωμαλίες στους απογόνους.

Σε μερικά in vitro συστήματα ελέγχου υπήρξαν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης. Σε in vivo μελέτες δεν αποδείχθηκαν τέτοιες ενέργειες. Από τις μέχρι σήμερα πληροφορίες, η τραμαδόλη μπορεί να ταξινομηθεί στα μη μεταλλαξιογόνα φάρμακα.

Μελέτες επί της ογκογενετικής ικανότητας της τραμαδόλη hydrochloride έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους και ποντικούς. Η μελέτη στους αρουραίους δεν έδειξε καμία σχετιζόμενη με το φάρμακο αύξηση στην επίπτωση των όγκων. Στη μελέτη στους ποντικούς παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος του ήπατος στα αρσενικά ζώα (δοσιεξαρτώμενη, μη σημαντική αύξηση από 15 mg/kg και πάνω) και μία αύξηση των όγκων του πνεύμονα στις θήλεις όλων των δοσολογικών ομάδων (σημαντική, αλλά όχι δοσιεξαρτώμενη).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **TRAMAL<sup>®</sup>, Καψάκιο σκληρό 50 mg**

Microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, indigocarmine E132, iron oxide (yellow) E172, titanium dioxide E171, gelatin, sodium laurylsulfate, capsugel ink 1028 black.

#### **TRAMAL<sup>®</sup>, Πόσιμες σταγόνες διάλυμα 100 mg/ml**

Potassium sorbate, glycerol 85%, propylene glycol, sucrose, sodium cyclamate, saccharin sodium, macrogolglycerol-hydroxystearate, mint oil (partly dementholised), anise flavour, purified water.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### **TRAMAL<sup>®</sup>, Καψάκιο σκληρό 50 mg**

60 μήνες

**TRAMAL<sup>®</sup>, Πόσιμες σταγόνες διάλυμα 100 mg/ml**

48 μήνες

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

**TRAMAL<sup>®</sup>, Καψάκιο σκληρό 50 mg & Πόσιμες σταγόνες διάλυμα 100 mg/ml**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

**TRAMAL<sup>®</sup>, Καψάκιο σκληρό 50 mg**

Το προϊόν συσκευάζεται:

σε blister και σε κουτί των 10 καψακίων, BT x 10caps

σε blister και σε κουτί των 30 καψακίων, BT x 30caps

**TRAMAL<sup>®</sup>, Πόσιμες σταγόνες διάλυμα 100 mg/ml**

Το προϊόν συσκευάζεται:

σε γυάλινα φιαλίδια χρώματος καραμελέ των 10 ml, BOTTLE x 10 ML

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

**TRAMAL<sup>®</sup>, Πόσιμες σταγόνες διάλυμα 100 mg/ml**

Το φιαλίδιο του TRAMAL<sup>®</sup> πόσιμες σταγόνες, διάλυμα συνοδεύεται από βιδωτό καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά. Για να ανοίξετε, πρέπει να πιέσετε σταθερά το καπάκι προς τα κάτω και μετά να ξεβιδώσετε. Για να πάρετε τις πόσιμες σταγόνες, γυρίστε ανάποδα το φιαλίδιο και χτυπήστε ελαφρά τη βάση του φιαλιδίου μέχρι να εμφανισθούν οι πρώτες σταγόνες.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος

GRUNENTHAL GmbH, Γερμανία

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας

BIANEΞ Α.Ε.

Οδός Τατοΐου

Νέα Ερυθραία 146 71

Τηλ.: 210.8009111-120

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**