

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRAMAL[®] 50 mg καψάκιο, σκληρό

TRAMAL[®] 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TRAMAL[®] 50 mg καψάκιο, σκληρό

Ένα καψάκιο, σκληρό περιέχει 50 mg υδροχλωρική τραμαδόλη.

TRAMAL[®] 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

40 σταγόνες (ισοδυναμούν με 1 ml) από τις πόσιμες σταγόνες, διάλυμα σε σταγονομετρικό περιέκτη περιέχουν 100 mg υδροχλωρική τραμαδόλη.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

1 ml διαλύματος περιέχει 200 mg σακχαρόζης, 1 mg macrogolglycerol hydroxystearate και 150 mg προπυλενογλυκόλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

- κίτρινα/κίτρινα, γυαλιστερά, επιμήκη καψάκια

Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

- διαυγές ελαφρώς ιξώδες, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TRAMAL[®] χρησιμοποιείται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου μέτριας έως ισχυρής έντασης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

TRAMAL[®] 50 mg καψάκιο, σκληρό

Δοσολογία

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την ευαισθησία του κάθε ασθενούς. Γενικά πρέπει να επιλέγεται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για την αναλγησία.

Δεν πρέπει να υπερβαίνεται, η συνολική ημερήσια δόση των 400 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης, παρά μόνο σε ειδικές κλινικές περιστάσεις.

Εκτός και εάν συνταγογραφηθεί διαφορετικά, το TRAMAL[®] πρέπει να χορηγείται ως ακολούθως:

Ενήλικες και έφηβοι άνω των 12 ετών:

50 – 100 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης κάθε 4 – 6 ώρες (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

Δοσολογία

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την ευαισθησία του κάθε ασθενούς. Γενικά πρέπει να επιλέγεται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για την αναλγησία.

Δεν πρέπει να υπερβαίνεται, η συνολική ημερήσια δόση των 400 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης, παρά μόνο σε ειδικές κλινικές περιστάσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Εκτός και εάν συνταγογραφηθεί διαφορετικά, το TRAMAL® πρέπει να χορηγείται ως ακολούθως:

• Παιδιά από την ηλικία του 1 έτους 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:

Βάρος σώματος (ηλικία κατά προσέγγιση)	Αριθμός σταγόνων ανά δόση	
	1 mg/kg	2 mg/kg
10 kg (1 έτους περίπου)	4 σταγόνες	8 σταγόνες
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.

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.

TRAMAL® 50 mg καψάκιο, σκληρό & TRAMAL® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν είναι συνήθως απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε 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.

Ασθενείς με 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 ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

- Για χρήση σε αγωγή απεξάρτησης από ναρκωτικά.
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε οξεία δηλητηρίαση ή υπερδοσολογία με φάρμακα κατασταλτικά του ΚΝΣ (οινόπνευμα, υπνωτικά, αναλγητικά, οπιοειδή ή άλλα ψυχοτρόπα φαρμακευτικά προϊόντα).
- Ταυτόχρονη ή πρόσφατη θεραπεία που προηγήθηκε εντός των προηγούμενων 14 ημερών, με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αΜΑΟ), θεραπεία με λινεζολίδη.
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια.
- Τα καψάκια αντενδείκνυνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Οι πόσιμες σταγόνες αντενδείκνυνται σε παιδιά κάτω του 1 έτους.
- Γαλουχία.
- Επιληψία μη ελεγχόμενη με θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Αυτό το φάρμακο ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΓΕΝΙΚΑ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ:

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή, ψυχική και σωματική εξάρτηση, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια χρήση. Σε ασθενείς με προδιάθεση στην κατάχρηση φαρμάκων ή στην εξάρτηση, η θεραπεία πρέπει να γίνεται για μικρά χρονικά διαστήματα υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση.

Όταν δεν απαιτείται πλέον θεραπεία ενός ασθενούς με τραμαδόλη, ενδέχεται να συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης για την πρόληψη των συμπτωμάτων στέρησης.

Για την παιδιατρική χρήση, 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.

Διαταραχές της αναπνοής που σχετίζονται με τον ύπνο

Τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές της αναπνοής που σχετίζονται με τον ύπνο, συμπεριλαμβανομένης της κεντρικής υπνικής άπνοιας (central sleep apnea, CSA) και της υποξαιμίας που σχετίζεται με τον ύπνο. Η χρήση οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης CSA με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν CSA, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της συνολικής δοσολογίας των οπιοειδών.

Μεταβολισμός από το CYP2D6

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται από το ηπατικό ένζυμο CYP2D6. Εάν κάποιος ασθενής έχει ανεπάρκεια ή πλήρη έλλειψη αυτού του ενζύμου ενδέχεται να μην επιτευχθεί επαρκής αναλγητική δράση. Οι εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι έως και το 7% του Καυκάσιου πληθυσμού μπορεί να έχει αυτήν την ανεπάρκεια. Ωστόσο, εάν ο ασθενής είναι υπερ-ταχύς μεταβολιστής, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών οπιοειδούς τοξικότητας ακόμη και σε συνήθεις συνταγογραφούμενες δόσεις.

Τα γενικά συμπτώματα οπιοειδούς τοξικότητας περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, ρηχή αναπνοή, μύση, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και ανορεξία. Σε βαριές περιπτώσεις μπορούν να περιλαμβάνουν συμπτώματα κυκλοφορικής και αναπνευστικής καταστολής, τα οποία ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή και πολύ σπάνια θανατηφόρα. Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού των υπερ-ταχέων μεταβολιστών σε διαφορετικούς πληθυσμούς συνοψίζονται παρακάτω:

Πληθυσμός	Επιπολασμός %
Αφρικανοί/Αιθίοπες	29%
Αφροαμερικανοί	3,4% έως 6,5%
Ασιάτες	1,2% έως 2%
Καυκάσιοι	3,6% έως 6,5%
Έλληνες	6,0%
Ούγγροι	1,9%
Βορειοευρωπαίοι	1% έως 2%

Μετεγχειρητική χρήση σε παιδιά

Έχουν υπάρξει αναφορές στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία ότι η χορήγηση τραμαδόλης μετεγχειρητικά σε παιδιά ύστερα από αμυγδαλεκτομή ή/και αδενοτομή για αποφρακτική υπνική άπνοια, οδήγησε σε σπάνια αλλά απειλητικά για τη ζωή ανεπιθύμητα συμβάντα. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η τραμαδόλη χορηγείται σε παιδιά για τη μετεγχειρητική ανακούφιση του πόνου και θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση για συμπτώματα οπιοειδούς τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής.

Παιδιά με επιβαρυνμένη αναπνευστική λειτουργία

Η χρήση της τραμαδόλης δεν συνιστάται σε παιδιά με δυνητικά επιβαρυνμένη αναπνευστική λειτουργία, όπως παιδιά με νευρομυϊκές διαταραχές, βαριές καρδιακές ή αναπνευστικές παθήσεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ή των πνευμόνων, πολλαπλά τραύματα ή παιδιά τα οποία έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της οπιοειδούς τοξικότητας.

Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τραμαδόλη στα συνιστώμενα δοσολογικά επίπεδα. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όταν οι δόσεις της υδροχλωρικής τραμαδόλης υπερβαίνουν τη συνιστώμενη ανώτατη ημερήσια δόση (400 mg). Επιπλέον, η τραμαδόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σπασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τον ουδό του επιληπτικού σπασμού (βλ. παράγραφο 4.5). Οι 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 επιτρέπεται η λήψη οιοπνεύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η τραμαδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, ανάλογα με την προέλευση του πόνου και το προφίλ του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Η τραμαδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με εξάρτηση από τα οπιοειδή, σε πάσχοντες από ενδοκρανιακή υπέρταση, κρανιακή κάκωση, διαταραχή της συνείδησης χωρίς σαφή αιτία, καταπληξία (shock), διαταραχές του αναπνευστικού κέντρου ή της αναπνευστικής λειτουργίας.

Η ταυτόχρονη χρήση του TRAMAL® με κατασταλτικά φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κώμα και θάνατο. Λόγω αυτών των κινδύνων, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση με αυτά τα κατασταλτικά φάρμακα πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν ληφθεί η απόφαση για συνταγογράφηση του TRAMAL® ταυτόχρονα με κατασταλτικά φάρμακα, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής και καταστολής. Από την άποψη αυτή, συνιστάται ανεπιφύλακτα η ενημέρωση των ασθενών και των φροντιστών τους για αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.5).

TRAMAL® 50 mg καψάκιο σκληρό

Το TRAMAL® περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

TRAMAL® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

Το TRAMAL® περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml πόσιμων σταγόνων, διαλύματος, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Το TRAMAL® περιέχει σακχαρόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην φρουκτόζη, σύνδρομο δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό.

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 ενισχύσει τις επιδράσεις στο ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών με κατασταλτικά φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κώματος και θανάτου εξαιτίας της αθροιστικής κατασταλτικής δράσης στο ΚΝΣ. Η δόση του TRAMAL[®] και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει σπασμούς και να αυξήσει το δυναμικό πρόκλησης σπασμών των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs), των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών των αντιψυχωσικών και άλλων φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό των σπασμών (όπως η βουπροπιόνη, μιρταζαπίνη, τετραϋδροκανναβινόλη).

Η ταυτόχρονη θεραπευτική χρήση τραμαδόλης και σεροτονινεργικών φαρμάκων όπως είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs), οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) (βλ. παράγραφο 4.3), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η μιρταζαπίνη μπορεί να προκαλέσουν τοξικότητα από σεροτονίνη. Το σύνδρομο σεροτονίνης μπορεί να εκδηλώνεται με κάποιο από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα:

- Αυτόματος κλόνος
- Επαγόμενος ή οφθαλμικός κλόνος με διέγερση ή εφίδρωση
- Τρόμος και αύξηση των αντανακλαστικών
- Υπέρταση και θερμοκρασία σώματος >38°C και επαγόμενος ή οφθαλμικός κλόνος

Με τη διακοπή των σεροτονινεργικών φαρμάκων επέρχεται συνήθως ταχεία βελτίωση. Η θεραπεία εξαρτάται από τον τύπο και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται όταν χορηγείται ταυτόχρονη θεραπεία με τραμαδόλη και παράγωγα κουμαρίνης (π.χ. βαρφαρίνη) διότι έχει αναφερθεί αύξηση του INR με επακόλουθη σοβαρή αιμορραγία και εκχυμώσεις σε μερικούς ασθενείς.

Άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες ως γνωστόν αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ερυθρομυκίνη μπορεί να αναστείλουν τον μεταβολισμό της τραμαδόλης (N-απομεθυλίωση) και πιθανόν και τον μεταβολισμό του ενεργού O-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μικρό αριθμό μελετών η προ- ή μετεγχειρητική χρήση του αντιεμετικού 5-HT₃ ανταγωνιστή ονδανσετρόνη αύξησε την ανάγκη σε τραμαδόλη σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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 τον 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.

Η τραμαδόλη - χορηγούμενη 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.

Θηλασμός

Περίπου το 0,1% της δόσης τραμαδόλης που χορηγείται στη μητέρα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά την περίοδο αμέσως μετά τον τοκετό, για ημερήσια δοσολογία έως 400 mg χορηγούμενης από του στόματος στη μητέρα, αυτό αντιστοιχεί σε μέση ποσότητα τραμαδόλης (η οποία προσλαμβάνεται μέσω του θηλασμού από τα βρέφη) 3% της προσαρμοσμένης στο σωματικό βάρος δοσολογίας που χορηγείται στη μητέρα. Για τον λόγο αυτό, η τραμαδόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας ή, διαφορετικά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τραμαδόλη. Η διακοπή του θηλασμού γενικά δεν είναι απαραίτητη μετά από εφάπαξ δόση τραμαδόλης.

Γονιμότητα

Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν υποδηλώνει επίδραση της τραμαδόλης στη γονιμότητα.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση της τραμαδόλης στη γονιμότητα.

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: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$,

Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Καρδιακές διαταραχές:

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

Σπάνιες: βραδυκαρδία, υπέρταση

Αγγειακές διαταραχές:

Όχι συχνές: 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

Μη γνωστές: υπογλυκαιμία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Σπάνιες: καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, δύσπνοια

Εάν οι συνιστώμενες δόσεις έχουν υπερβεί 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: διαταραχές του λόγου, παραισθησία, τρόμος, επιληπτικού τύπου σπασμοί, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, αφύσικος συντονισμός, συγκοπή.

Εμφανίσθηκαν 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).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Σπάνιες: ψευδαισθήσεις, σύγχυση, διαταραχές του ύπνου, παραλήρημα, 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 από το φάρμακο. Μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα στέρησης του φαρμάκου 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 ώτων και ασυνήθιστα συμπτώματα από το ΚΝΣ (π.χ. σύγχυση, παραλήρημα, αποπροσωποποίηση, αποπραγματοποίηση, παράνοια).

Οφθαλμικές διαταραχές:

Σπάνιες: μύση, μυδρίαση, θάμβος όρασης

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: νατία

Συχνές: έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία

Όχι συχνές: άμεση ανάγκη για έμετο, γαστρεντερική δυσφορία (αίσθημα πίεσης 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 αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε χρονική συσχέτιση με τη θεραπευτική χρήση της τραμαδόλης.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Σπάνιες: διαταραχές της ούρησης (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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, <http://www.eof.gr>.

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 άπνοια.

Αντιμετώπιση

Εφαρμόζονται τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών. Κρατήστε ανοικτή την αναπνευστική οδό, 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[®] με αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση μόνο, δεν είναι κατάλληλη για αποτοξίνωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα οπιοειδή
ATC κωδικός: N02AX02

Η τραμαδόλη είναι κεντρικά δρών οπιοειδές αναλγητικό, η αποτελεσματικότητα 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 του πόνου στους νευρώνες του ΚΝΣ.

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 τραμαδόλης 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι δράσεις της εντερικά και παρεντερικά χορηγούμενης τραμαδόλης ερευνήθηκαν σε κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνουν περισσότερους από 2.000 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από νεογέννητα έως 17 ετών. Οι ενδείξεις για τη θεραπεία του πόνου που μελετήθηκαν σε αυτές τις δοκιμές περιελάμβαναν μετεγχειρητικό πόνο (κυρίως κοιλιακό), πόνο μετά από χειρουργικές εξαγωγές οδόντων, πόνο από κατάγματα, εγκαύματα και τραύματα όπως επίσης άλλες επώδυνες καταστάσεις που πιθανώς απαιτούν αναλγητική θεραπεία για τουλάχιστον 7 ημέρες.

Σε εφάπαξ δόσεις μέχρι 2 mg/kg ή πολλαπλές δόσεις μέχρι 8 mg/kg την ημέρα (με μέγιστο τα 400 mg ανά ημέρα), η αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης βρέθηκε να είναι ανώτερη αυτής του placebo και ανώτερη ή ισοδύναμη με αυτή της παρακεταμόλης, της ναλβουφίνης, της πεθιδίνης ή χαμηλής δόσης μορφίνης. Οι μελέτες που διενεργήθηκαν επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης. Το προφίλ ασφάλειας της τραμαδόλης ήταν παρόμοιο σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς άνω του 1 έτους (βλέπε παράγραφο 4.2).

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 τραμαδόλης 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 τη καμπύλη (AUC) συγκέντρωσης της τραμαδόλης στο πλάσμα μετά από του στόματος ή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δείχνει απόλυτη 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 το 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 του ενός ή και των δύο τύπων των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP2D6 που συμμετέχουν στον βιομετασχηματισμό της τραμαδόλης μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση της τραμαδόλης ή του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα.

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 τραμαδόλης.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τραμαδόλης και της Ο-απομεθυλοτραμαδόλης μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε άτομα ηλικίας 1 έτους έως 16 ετών βρέθηκε να είναι γενικά παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων όταν η προσαρμογή της δόσης γινόταν με βάση το σωματικό βάρος, αλλά με υψηλότερη διατομική μεταβλητότητα σε παιδιά ηλικίας 8 ετών και κάτω.

Η φαρμακοκινητική της τραμαδόλης και της Ο-απομεθυλοτραμαδόλης έχει ερευνηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους, αλλά δεν έχει πλήρως χαρακτηριστεί. Πληροφορίες από μελέτες που περιλαμβάνουν αυτήν την ηλικιακή ομάδα δείχνουν ότι ο ρυθμός σχηματισμού της Ο-απομεθυλο-τραμαδόλης μέσω του CYP2D6 αυξάνει συνεχώς σε νεογέννητα και τα επίπεδα της δραστηριότητας του CYP2D6 των ενηλίκων υποτίθεται ότι επιτυγχάνονται στην ηλικία του 1 έτους περίπου. Επιπλέον, ανώριμα συστήματα γλυκουρονίδωσης και ανώριμη νεφρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσουν σε αργή απομάκρυνση και συσσώρευση της Ο-απομεθυλοτραμαδόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μετά από επανειλημμένη από το στόμα και παρεντερική χορήγηση τραμαδόλης 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 (ανησυχία, σιελόρροια, σπασμοί, επιβράδυνση στην αύξηση του βάρους) εμφανίστηκαν μόνο μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων σημαντικά μεγαλύτερων από τις θεραπευτικές δόσεις. 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 τραμαδόλης από 50 mg/kg/24ωρο και πάνω προκάλεσαν τοξικές ενέργειες στις μητέρες των ζώων και αύξηση της νεογνικής θνησιμότητας. Η καθυστέρηση στην ανάπτυξη των απογόνων

επήλθε με τη μορφή διαταραχών της οστεοποίησης και καθυστέρησης στο άνοιγμα του κόλπου και των οφθαλμών. Δεν επηρεάστηκε η γονιμότητα τόσο στα θήλεα όσο και στα αρρενα πειραματόζωα. 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 υδροχλωρικής τραμαδόλης 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 αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος του ήπατος στα αρσενικά ζώα (δοσιεξαρτώμενη, μη σημαντική αύξηση από 15 mg/kg και πάνω) και αύξηση των όγκων του πνεύμονα στις θήλεις όλων των δοσολογικών ομάδων (σημαντική, αλλά όχι δοσιεξαρτώμενη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

TRAMAL® 50 mg καψάκιο σκληρό

Cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

Το κέλυφος του καψακίου περιέχει gelatin (περιέχει water και sodium laurylsulfate), yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171).

TRAMAL® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

Potassium sorbate, glycerol solution 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® 50 mg καψάκιο σκληρό

60 μήνες

TRAMAL® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

TRAMAL® 50 mg καψάκιο σκληρό & TRAMAL® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

TRAMAL® 50 mg καψάκιο σκληρό

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® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

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® Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα 100 mg/ml**

Το φιαλίδιο του TRAMAL® 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

BIANEΞ Α.Ε.

Οδός Τατοΐου

146 71 Νέα Ερυθραία

Τηλ.: 210.8009111-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TRAMAL® 50 mg καψάκιο σκληρό: 97924/10-12-2014

TRAMAL® 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα: 61456/19-08-2014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

27-9-2006 / 9-5-2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ