

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramundin, 100 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg chlorowodoru tramadolu (*Tramadoli hydrochloridum*) oraz substancje pomocnicze, w tym laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu.

Biała, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Ból o średnim i dużym natężeniu.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dorośli

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. Zaleca się stosować najmniejszą skuteczną dawkę wykazującą działanie przeciwbólowe.

Pojedyncza dawka chlorowodoru tramadolu dla dorosłych i dzieci powyżej 12 lat wynosi 100 mg (1 tabletki powlekana), którą należy stosować co 12 godzin.

Maksymalna dawka produktu wynosi 400 mg chlorowodoru tramadolu i należy ją podawać w dawkach podzielnych. Nie należy podawać dawek większych niż maksymalna dawka dobową za wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych.

Zalecane dawki stanowią wartości referencyjne. Należy zawsze dobrać najmniejszą skuteczną dawkę przeciwbólową. W leczeniu bólu przewlekłego wskazane jest dawkowanie według ustalonego schematu czasowego.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Zwykle nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów w wieku do 75 lat, u których nie występują objawy niewydolności wątroby bądź nerek. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja leku może być przedłużona. W razie konieczności należy wydłużyć okres pomiędzy kolejnymi dawkami leku, indywidualnie dla danego pacjenta. Maksymalna dawka dobową dla osób w wieku powyżej 75 lat wynosi 300 mg w dawkach podzielnych.

### **Pacjenci z niewydolnością wątroby, pacjenci z niewydolnością nerek i pacjenci dializowani oraz pacjenci z bólem przewlekłym:**

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min) nie powinni otrzymywać produktu Tramundin. U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów z bólem przewlekłym okres półtrwania w fazie eliminacji tramadolu może być wydłużony i należy rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami.

Wszelkie zwiększanie dawek należy uważnie monitorować.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### **Sposób podawania i okres stosowania**

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, bez żucia i kruszenia\*, popijając wystarczającą ilością płynu - niezależnie od posiłków.

\* tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu można jednak podzielić na połowy wzdłuż kreski dzielącej, jeśli wymaga tego wielkość pożądanej dawki.

Produkt Tramundin nie może być stosowany dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli charakter i stopień ciężkości choroby wymaga długotrwałego leczenia produktem Tramundin, należy dokładnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (w tym z zastosowaniem koniecznych przerw w leczeniu, jeśli konieczne), w celu ustalenia, czy istnieje konieczność dalszego leczenia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, przeciwbólowymi (w tym opioidami) lub lekami psychotropowymi
- jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy lub w ciągu dwóch tygodni po zaprzestaniu ich stosowania (patrz punkt 4.5)
- padaczka nie poddająca się leczeniu
- leczenie uzależnienia od opioidów

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W niżej wymienionych przypadkach produkt Tramundin może być stosowany jedynie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka oraz zastosowaniu odpowiednich środków ostrożności w przypadku:

- uzależnienia od opioidów,
- pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na opioidy
- zaburzeń świadomości o niejasnej przyczynie, wstrząsu,
- zaburzenia ośrodka oddechowego i czynności oddechowej,
- podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego,
- zaburzonej czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy stosować produktu Tramundin,
- urazu głowy,
- padaczki w wywiadzie lub skłonności do drgawek,
- jednoczesnego stosowania leków działających hamująco na OUN (leki nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i niektóre neuroleptyczne) i (lub) pić alkoholu.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobową leku przekracza zalecaną maksymalną dawkę dobową (400 mg). Ponadto tramadol może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z

padaczką w wywiadzie oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego powinny być leczone tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Podczas długotrwałego stosowania, u pacjenta może rozwinąć się tolerancja na tramadol, wymagająca stopniowego zwiększania dawek produktu w celu utrzymania kontroli bólu.

Długotrwałe stosowanie produktu Tramundin może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół z odstawienia leku. Jeśli leczenie produktem Tramundin nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniową redukcję dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia.

Ze względu na mały potencjał uzależniający tramadolu, u pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków lub do uzależniania od leków lub alkoholu, leczenie produktem Tramundin powinno być krótkotrwałe oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Tramadolu nie należy stosować w terapii substytucyjnej u pacjentów uzależnionych od opioidów, gdyż mimo, że tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów odstawiennych morfiny.

Produkt Tramundin zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W przypadkach leczenia inhibitorami MAO przez ostatnie 2 tygodnie przed podaniem opioidu petydyny informowano o zagrażających życiu zaburzeniach czynności ośrodkowego układu nerwowego oraz oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć takich samych interakcji z inhibitorami MAO w przypadku leczenia produktem Tramundin. Dlatego nie należy stosować produktu Tramundin w połączeniu z inhibitorami MAO.

Jednoczesne podawanie produktu Tramundin oraz innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwłkowe i niektóre neuroleptyczne) i (lub) alkoholu, może zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanego działania produktu na ośrodkowy układ nerwowy.

Zgodnie z dostępnymi danymi farmakokinetycznymi, nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji w przypadkach jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitor enzymatyczny).

Jednoczesne lub wcześniejsze podanie karbamazepiny (induktor enzymatyczny) może zmniejszyć działanie przeciwbólowe i skrócić czas działania leku.

Skojarzenie leków działających agonistyczno-antagonistycznie (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny) oraz tramadolu nie jest zalecana, ponieważ działanie przeciwbólowe czystego agonisty teoretycznie może być ograniczone w tych warunkach.

Tramadol może wywoływać drgawki i nasilać potencjał drgawkowy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków i innych leków obniżających próg drgawkowy.

W pojedynczych przypadkach donoszono o wystąpieniu zespołu serotoninowego w związku ze stosowaniem tramadolu z innymi substancjami serotoninoergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitory MAO. Objawy zespołu serotoninowego to np: stany splątania, niepokój ruchowy, gorączka, pocenie się, ataksja, hiperrefleksja, drgawki kloniczne mięśni i biegunka. Odstawienie leków serotoninoergicznych zwykle powoduje szybką poprawę. Zastosowane leczenie farmakologiczne zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Przy jednoczesnym leczeniu tramadolem i pochodnymi kumaryny (np. warfaryna), pacjentów należy dokładnie kontrolować, ponieważ u niektórych z nich stwierdzono zwiększenie wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i podskórnymi wybroczynami

Inne substancje hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol lub erytromycyna, mogą hamować zarówno metabolizm tramadolu (N-demetylacja), jak i jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało ustalone.

W nielicznych pracach opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których w okresie okołoperacyjnym stosowano przeciwwymiotnie ondansetron - antagonistę receptorów 5-HT<sub>3</sub>.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Tramadol przenika przez barierę łożyska.

Doświadczenie z długotrwałym stosowaniem tramadolu podczas ciąży jest niewystarczające. Wielokrotne podawanie tramadolu może wywoływać przyzwyczajenie u nienarodzonego dziecka, i w konsekwencji prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych u noworodka. Dlatego nie należy stosować produktu Tramundin w czasie ciąży.

Tramadol podawany w okresie przed i okołoporodowym nie ma wpływu na czynność skurczową macicy. U noworodków może on powodować zmiany w częstości oddechów, które są zazwyczaj nieistotne klinicznie.

Tramadol w bardzo małych ilościach (przeciętnie 0,1% dawki podanej dożylnie) przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie należy stosować tramadolu podczas karmienia piersią. W przypadku jednorazowego podania tramadolu nie ma zazwyczaj konieczności przerwania karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nawet przyjmowany według zaleceń, produkt Tramundin może prowadzić do senności i niewyraźnego widzenia, i stąd wpływać niekorzystnie na zdolność aktywnego uczestnictwa w ruchu ulicznym, obsługę maszyn lub pracę bez odpowiednich zabezpieczeń. Dotyczy to szczególnie początku leczenia, zamiany leków, jak również interakcji z innymi substancjami, które wpływają na działanie ośrodkowego układu nerwowego oraz szczególnie w przypadku interakcji z alkoholem.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

W ocenie działań niepożądanych uwzględnia się następującą częstość ich występowania:

Często: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko: ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko: ( $< 1/10000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne, reakcje nadwrażliwości, wstrząs anafilaktyczny

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: hipoglikemia

### Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia

Bardzo rzadko: bradykardia

### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie, zaburzenia czynności układu krążenia (hipotonia ortostatyczna i omdlenia).

Bardzo rzadko: nadciśnienie

Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz pacjentów osłabionych lub po wysiłku fizycznym.

### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, senność

Niezbyt często: zaburzenia poznawcze, napady drgawkowe, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia czucia

Rzadko: zmiany apetytu, parestezje, drżenia, mimowolne skurcze mięśniowe, zaburzona koordynacja, omdlenia

W razie zastosowania dawek znacząco większych niż zalecane i jednoczesnego zastosowania innych substancji hamujących ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5) może wystąpić zahamowanie oddychania.

Drgawki jak w padaczce występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz jednocześnie leków obniżających próg drgawkowy (patrz punkt 4.5)

### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: chwiejność emocjonalna, stany splątania, zmniejszenie aktywności, uzależnienie od leku, stany euforii, halucynacje

Rzadko: 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. Lek może wywoływać uzależnienie.

### Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenie widzenia

Rzadko: nieostre widzenie

Nieznana: rozszerzenie źrenic

### Zaburzenia układu oddechowego

Niezbyt często: duszność, skurcz oskrzeli, świsty, depresja oddechowa

Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej w czasie leczenia tramadolem, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej

Niezbyt często: odruchy wymiotne, podrażnienie żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne pocenie się

Niezbyt często: świąd, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśni szkieletowych

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu

Rzadko: trudności w oddawaniu moczu

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia

Niezbyt często: reakcje odstawienne, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, obejmujące: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkinezyja, drżenia, objawy żołądkowo-jelitowe, do bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: napady paniki, nasilony lęk, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

### 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy zatrucia

W przypadku zatrucia tramadolem, należy się spodziewać wystąpienia objawów podobnych do występujących przy zatruciu innymi środkami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym (opiodami). Objawy obejmują w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, obniżenie ciśnienia tętniczego, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, skurcze mięśni oddechowych i depresja oddechowa aż do zatrzymania oddechu, co może prowadzić do zgonu.

### Leczenie zatrucia

Należy podtrzymywać drożność dróg oddechowych pacjenta. Leki z grupy czystych antagonistów opiodowych, takie jak nalokson, są swoistym antidotum na objawy przedawkowania opiodów, dlatego zastosowanie go nie zniesie hamującego działania tramadolu na MAO, wychwyty zwrotny lub uwalnianie serotoniny. Jeśli to konieczne, należy zastosować inne metody wspomagające.

Zazwyczaj należy zastosować środki wspomagające, takie jak oczyszczenie dróg oddechowych (aspiracja!), utrzymywanie czynności oddechowej i krążeniowej w zależności od objawów; aby cofnąć depresję oddechową stosuje się nalokson. Doświadczenia na zwierzętach udowodniły, że nalokson nie jest skuteczny w przypadku skurczów. W przypadku drgawek zaleca się dożylnie podanie diazepam.

Tramadol jedynie w niewielkim stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też metody te, jako nieskuteczne, nie mogą być używane jako jedyne leczenie w przypadkach ostrych zatruc tramadolem.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne opioidy

Kod ATC: N 02 AX 02.

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tramadol jest lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym. Jest czystym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\delta$  (delta) i  $\kappa$  (kappa) z dużym powinowactwem do receptorów  $\mu$ . Inne mechanizmy, które przyczyniają się do działania przeciwbólowego tramadolu to hamowanie neuronalnego zwrotnego wychwytu noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol nie wywołuje depresji oddechowej w szerokim zakresie dawek przeciwbólowych. Nie wpływa również na perystaltykę żołądkowo-jelitową. Działanie na układ sercowo-naczyniowy jest nieznaczne. Potencjał działania tramadolu mieści się w przedziale od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym wchłanianiu ulega ponad 90% tramadolu. Średnia całkowita biodostępność wynosi około 70%, niezależnie od jednocześnie przyjmowanych pokarmów. Różnicę pomiędzy wchłoniętą a niezmetabolizowaną częścią dostępnego tramadolu można wyjaśnić przez mały metabolizm pierwszego przejścia. Po podaniu doustnym metabolizm pierwszego przejścia dochodzi maksymalnie do 30%.

Po podaniu doustnym (100 mg) w postaci płynnej, maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) po 1,2 godziny wynosiło  $309 \pm 90$  ng/ml. Po podaniu takiej samej dawki w postaci stałej  $C_{max}$  wynosiło  $280 \pm 49$  ng/ml po 2 godzinach.

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Wiązanie z białkami osocza wynosi około 20%.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Bardzo niskie ilości tramadolu oraz jego pochodnej O-demetylowej stwierdza się w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% lub 0,02% podanej dawki).

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie przez N- i O-demetylację oraz przez sprzęganie produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest aktywny farmakologicznie. Jeśli chodzi o inne metabolity, istnieją znaczne różnice indywidualne pomiędzy innymi metabolitami. Dotychczas odzyskano 11 metabolitów z moczu. Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że

O-demetylotramadol przewyższa skutecznością cząsteczkę pierwotną 2-4 razy. Jego czas półtrwania ( $t_{1/2,\beta}$ ) (u 6 zdrowych ochotników) wynosił 7,9 godziny (rozrzut 5,4 – 9,6 h) i pozostawał w tym samym zakresie, co tramadol.

Hamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w biotransformacji tramadolu, może wpływać na stężenie tramadolu lub jego metabolitów w osoczu. Jak dotąd nie zgłoszono żadnych klinicznie istotnych interakcji.

Okres półtrwania ( $t_{1/2,\beta}$ ) wynosi średnio 6 godzin, niezależnie od drogi podania. U pacjentów powyżej 75 lat może być wydłużony przez współczynnik 1,4.

Tramadol i jego metabolity ulegają prawie całkowitej eliminacji przez nerki. Skumulowane wydalanie z moczem tramadolu i jego metabolitów wynosi 90%. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek, należy spodziewać się nieznacznego wydłużenia okresu półtrwania tramadolu i jego metabolitów. U pacjentów z marskością wątroby obserwowano okresy półtrwania na poziomie  $13,3 \pm 4,9$  godziny (tramadol) i  $18,5 \pm 9,4$  godziny (O-demetylotramadol), w skrajnych przypadkach były to wartości odpowiednio 22,3 i 36 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 5$  ml/min) wartości te wynosiły odpowiednio  $11 \pm 3,2$  godziny i  $16,9 \pm 3$  godziny, a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 oraz 43,2 godziny.

W zakresie dawek terapeutycznych tramadol ma liniowy profil farmakokinetyczny.

Istnieje zależny od dawki związek pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym, jednak z dużym zróżnicowaniem w indywidualnych przypadkach. Zwykle skuteczne jest stężenie w osoczu na poziomie 100-300 ng/ml.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niektóre układy badawcze *in vitro* dostarczyły dowodów na działanie mutagenne. Badania *in vivo* nie wykazały żadnego wpływu mutagennego. Zgodnie z dostępnymi danymi, tramadol nie został zaklasyfikowany jako substancja mutagenna.

Badania nad rakotwórczym wpływem chlorowodoru tramadolu przeprowadzono na szczurach i myszach. Badanie na szczurach nie wykazało żadnego związanego z substancją wzrostu częstości występowania nowotworów. Badanie na myszach wykazało wzrost częstości występowania gruczolaków komórek wątroby u samców (zależnie od dawki, począwszy od 15 mg/kg mc./dobę, zwiększenie nieistotne statystycznie) oraz wzrost częstości występowania nowotworów płuc u samic we wszystkich grupach dawek (wzrost istotny statystycznie, ale niezależny od dawki).

W badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję, dobowe dawki tramadolu od 50 mg/kg wykazały toksyczne skutki i prowadziły do wzrostu śmiertelności noworodków u szczurów. U potomstwa objawiało się to zaburzeniami kostnienia i opóźnionym otwarciem ujścia pochwy oraz oczu. Działanie teratogenne nie było obserwowane. Płodność samców szczurów nie była zaburzona. Po podaniu większych dawek (od 50 mg/kg mc. na dobę) wskaźnik ciąży u samic był mniejszy. U królików dawki od 125 mg/kg mc. na dobę wywoływały toksyczny wpływ u ciężarnych samic oraz anomalie w budowie szkieletu u potomstwa.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna  
alkohol cetostearylowy  
dyspersja etylocelulozy (Surlease E-7-19030) [etyloceluloza 20 mPa\*s, dibutyłu sebacynian, kwas oleinowy, krzemionka koloidalna bezwodna]  
talk  
magnezu stearynian

Otoczka tabletki: Opadry II OY-L-28900 [laktoza jednowodna, hypromeloza 15 mPa\*s, glikol polietylenowy 4000, tytanu dwutlenek (E171)].

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 i 30 tabletek w blistrach PVC/Al po 10 sztuk.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Norpharma A/S  
Frydenlundsvej 30  
2950 Vedbæk  
Dania

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

Pozwolenie nr 9474

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

24.07.2002 r., 27.08.2008 r., 19.06.2012 r.

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

01/2016