



1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Travictol 100 mg 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Travictol 150 mg 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Travictol 200 mg 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 100 mg *Tramadoli hydrochloridum* (chlorowodorku tramadolu).

Każda tabletki zawiera 150 mg *Tramadoli hydrochloridum* (chlorowodorku tramadolu).

Każda tabletki zawiera 200 mg *Tramadoli hydrochloridum* (chlorowodorku tramadolu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Travictol 100 mg

Tabletki prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe o średnicy 9,1 mm.

Travictol 150 mg

Tabletki prawie białe, o kształcie kapsułki, długości 14,3 mm.

Travictol 200 mg

Tabletki prawie białe, o kształcie kapsułki, długości 17,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania

Do stosowania doustnego.

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować w zależności od nasilenia bólu i indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta na leczenie.

Jeżeli nie przepisano inaczej, Travictol tabletki o przedłużonym uwalnianiu, powinien być stosowany w następujący sposób:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Dawka początkowa to jedna tabletka 100 mg dwa razy na dobę, rano i wieczorem.

W zależności od potrzeb pacjenta, kolejne dawki mogą być podawane w odstępach krótszych niż 12 godzin, jednakże nie powinny być przyjmowane wcześniej niż 8 godzin po przyjęciu poprzedniej dawki.

Jeżeli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, dawka może być zwiększona do jednej tabletki 150 mg dwa razy na dobę lub jednej tabletki 200 mg dwa razy na dobę.

Tabletki leku Travictol należy przyjmować w całości, nie należy łamać ani kruszyć, niezależnie od posiłków, popijając wystarczającą ilością płynu.

Należy przyjmować najmniejszą dawkę powodującą ustępowanie bólu. Dawka dobowa 400 mg jest z reguły wystarczająca, z wyjątkiem klinicznie uzasadnionych przypadków. Niezależnie od okoliczności, nie należy stosować leku Travictol dłużej niż jest to niezbędne.

Jeżeli ze względu na chorobę podstawową i nasilenie bólu, zachodzi konieczność długotrwałego leczenia tramadolem, należy regularnie i szczegółowo kontrolować stan pacjenta (jeżeli jest to konieczne robiąc przerwy w leczeniu), aby ocenić czy i w jakim stopniu niezbędne jest dalsze leczenie.

Dzieci

Preparat Travictol nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest z zasady konieczne u pacjentów w podeszłym wieku (do 75 lat) bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby.

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat, eliminacja leku z organizmu może być opóźniona. U tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasu pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani lub z niewydolnością wątroby

Stosowanie leku Travictol u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby nie jest zalecane. W przypadkach o umiarkowanym nasileniu, należy rozważyć dostosowanie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Travictol nie powinien być stosowany w przypadku:

- nadwrażliwości na tramadol lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu (patrz punkt 6.1);
- ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi;
- jednoczesnego przyjmowania inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub jeśli od zakończenia ich stosowania nie upłynęły 2 tygodnie;
- u pacjentów z padaczką oporną na leczenie;

Lek Travictol nie powinien być stosowany jednocześnie z leczeniem uzależnienia od opioidów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lek Travictol powinien być stosowany po określeniu stosunku korzyści do ryzyka i zachowaniu szczególnej ostrożności w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazach głowy, wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń oddechowych lub zaburzeń czynności ośrodka oddechowego, w razie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub nerek.

Nie należy pić alkoholu podczas stosowania leku Travictol.

U pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na leki opioidowe, podczas stosowania tramadolu należy zachować szczególną ostrożność.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek i ryzyko to może wzrastać, jeśli podawana ilość preparatu jest większa niż zalecana dawka dobową (400 mg). Ryzyko drgawek może zwiększać się w przypadku pacjentów przyjmujących tramadol i jednocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką w wywiadzie lub osoby podatne na występowanie drgawek powinny być leczone tramadolem tylko wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Tramadol jest lekiem o niskim potencjale uzależniającego. Długotrwałe stosowanie może jednak spowodować uzależnienie psychiczne i fizyczne. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Tramadolu nie należy stosować w terapii substytucyjnej u pacjentów uzależnionych od leków opioidowych. Preparat nie znosi objawów odstawienia morfiny, pomimo tego, że jest agonistą receptorów opioidowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tramadol / inhibitory MAO

Lek Travictol nie powinien być stosowany jednocześnie z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3). Zagrożające życiu zaburzenia czynności układu nerwowego jak również oddechowego i sercowo-naczyniowego obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami MAO, w okresie krótszym niż 14 dni po zakończeniu leczenia lekami opioidowymi. Nie można wykluczyć takich samych interakcji jak w przypadku jednoczesnego stosowania tramadolu z inhibitorami MAO.

Tramadol / inne leki o działaniu ośrodkowym

Stosując jednocześnie Travictol oraz inne leki o działaniu ośrodkowym, w tym alkohol, należy wziąć pod uwagę możliwość nasilenia działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).

Tramadol / substancje hamujące/nasilające aktywność enzymów

Na podstawie przeprowadzonych do chwili obecnej badań farmakokinetycznych nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji w trakcie jednoczesnego lub wcześniejszego podawania cymetydyny (substancja hamująca aktywność enzymów). Jednoczesne lub wcześniejsze stosowanie karbamazepiny (substancja nasilająca aktywność enzymów) może osłabiać działanie przeciwbólowe i skracać czas trwania tego działania.

Tramadol / leki o mieszanym potencjale antagonistyczno-agonistycznym

Jednoczesne stosowanie leków o mieszanym potencjale antagonistyczno-agonistycznym (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) i tramadolu nie jest zalecane ze względu na teoretyczną możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

Tramadol / leki obniżające próg drgawkowy

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz może nasilać potencjalne działanie, którego efektem będą drgawki w przypadku selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny,

trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy.

Tramadol / leki serotoninerdyczne

Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu serotoninowego w trakcie jednoczesnego stosowania tramadolu w dawkach terapeutycznych i leków serotoninerdycznych, np. selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Zespół serotoninowy może objawiać się wystąpieniem takich objawów, jak splątanie, niepokój ruchowy, gorączka, nadmierna potliwość, ataksja, pobudzenie ruchowe, mioklonie i biegunka. Odstawienie leków serotoninerdycznych powoduje natychmiastową poprawę stanu pacjenta. W zależności od rodzaju i nasilenia objawów należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Tramadol / pochodne kumaryny

Należy zachować szczególną ostrożność stosując tramadol z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną), ponieważ zgłaszano przypadki wydłużenia wskaźnika INR oraz występowania wybroczyn.

Tramadol / leki hamujące aktywność CYP3A4

Leki o znanym działaniu hamującym aktywność CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą spowolniać metabolizm tramadolu (jego N-demetylację), a także prawdopodobnie metabolizm aktywnych pochodnych O-demetylowych. Nie badano klinicznego znaczenia tej interakcji (patrz punkt 4.8).

Tramadol/Ondansetron

W ograniczonej liczbie badań dotyczących przed i pooperacyjnego podawania ondansetronu, przeciwwymiotnego antagonisty 5-HT₃, wzrastało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Cięża i laktacja

Cięża

Badania na zwierzętach z zastosowaniem dużych dawek tramadolu wykazały wpływ na rozwój narządów, tworzenie kości oraz śmiertelność płodów. Nie stwierdzono natomiast działania teratogennego. Tramadol przechodzi przez barierę łożyska, brak jest wystarczających danych

dotyczących długotrwałego stosowania tramadolu u kobiet ciężarnych. Długotrwałe stosowanie tramadolu u kobiet ciężarnych może powodować zwiększenie tolerancji na tramadol u płodu i w konsekwencji doprowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych u noworodka po urodzeniu, wskutek uzależnienia. Dlatego stosowanie leku Travictol u ciężarnych kobiet nie jest wskazane. Tramadol podawany przed porodem lub w trakcie porodu nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może powodować zmiany w częstotliwości oddechów, które zwykle nie mają znaczenia klinicznego.

Laktacja

W trakcie karmienia piersią około 0,1% podanej dawki tramadolu przenika do mleka matki. Dlatego podawanie leku Travictol kobietom karmiącym piersią nie jest zalecane.

W przypadku jednorazowego zastosowania tramadolu z reguły nie ma potrzeby przerwania karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Travictol ma słaby lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Stosowanie tramadolu może powodować senność i zaburzenia widzenia. Ma to szczególne znaczenie jeżeli stosuje się tramadol jednocześnie z lekami przeciwpsychotycznymi i alkoholem. Pacjenci powinni być uprzedzeni o zakazie prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i zawroty głowy, z których każde występuje bardzo często, u $\geq 1/10$ pacjentów.

Zaburzenia serca i naczyń

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): wpływ na regulację układu sercowo-naczyniowego (kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna lub zapaść sercowo-naczyniowa). Te działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza po dożylnym podaniu tramadolu oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): bradykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często ($\geq 1/10$): zawroty głowy.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bóle głowy, ospałość.

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): zmiany łaknienia, parestezje, drżenie, zahamowanie ośrodka oddechowego, drgawki jak w padaczce, mimowolne skurcze mięśni i omdlenie.

W przypadku stosowania dawek znacząco wyższych niż zalecane lub jednoczesnego stosowania z innymi lekami wpływającego depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji) może wystąpić zahamowanie ośrodka oddechowego.

Drgawki jak padaczce występowały głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub przy jednoczesnym stosowaniu leków obniżających próg drgawkowy lub wywołujących drgawki pochodzenia mózgowego (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.5).

Zaburzenia psychiczne

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): omamy, stany splątania, niepokój, zaburzenia snu i koszmary senne. Działania niepożądane o charakterze psychicznym mogą mieć różną formę i nasilenie u różnych pacjentów (w zależności od osobowości i czasu stosowania leków). Dotyczy to także występowania zmian nastroju (zazwyczaj podniecenie, niekiedy dysforia), zmian w aktywności fizycznej (zwykle zmniejszenie aktywności, rzadziej zwiększenie) oraz zmian zdolności poznawczych i sensorycznych (np. problemy z podejmowaniem decyzji, także zaburzenia postrzegania). Może wystąpić także zależność, nadużywanie i uzależnienie.

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano przypadki zaostrzenia astmy oskrzelowej, jednak związek przyczynowo-skutkowy z podawanym lekiem nie został ustalony.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często ($\geq 1/10$): nudności.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nudności, objawy podrażnienia żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcia).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nadmierne pocenie się.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): reakcje skórne (tj. świąd, wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko ($< 1/10000$): zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych tramadolem.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): zaburzenia oddawania moczu (trudność w oddawaniu moczu i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): reakcje alergiczne (tj. duszność, skurcz oskrzeli, świsty przy wydechu, obrzęk naczynioruchowy) oraz reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia ogólne

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

Uzależnienie fizyczne

Lek może powodować uzależnienie szczególnie u pacjentów z tendencją do nadużywania leków. Objawy, które mogą wystąpić po odstawieniu leku są identyczne jak te obserwowane po zakończeniu stosowania leków opioidowych, tj.: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezja, drżenia i zaburzenia ze strony żołądka i jelit. Bardzo rzadko ($< 1/10000$) obserwowano nietypowe objawy odstawienne: napady paniki, ostre stany lękowe, omamy, parestezje, szumy uszne i inne nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy zatrucia tramadolem są w większości przypadków podobne do objawów zatrucia innymi środkami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym (leki opioidowe). W szczególności należą do nich: zwężenie źrenic, wymioty, niewydolność krążenia, zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki, drgawki, zaburzenia oddychania aż do zatrzymania oddechu.

Leczenie

Należy zastosować zasady postępowania stosowane w nagłych przypadkach.

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aspiracja) oraz w zależności od objawów, kontrolować oddech i akcję serca.

Należy opróżnić żołądek poprzez prowokowanie wymiotów (jeżeli pacjent jest przytomny) lub poprzez płukanie żołądka. Należy wziąć pod uwagę podanie węgla aktywowanego, jeśli to konieczne podać przez sondę żołądkową.

W zależności od tego jak dużo czasu upłynęło od przyjęcia, powinno się rozważyć podanie odpowiedniego preparatu przeczyszczającego w celu przyspieszenia eliminacji. W przypadku wystąpienia zaburzeń świadomości, może być wskazane wcześniejsze zaintubowanie pacjenta.

Odrutką w przypadku zahamowania oddychania jest nalokson.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano skuteczności naloksonu w leczeniu drgawek drgawek.

W przypadku ich wystąpienia należy podać dożylnie diazepam.

Tramadol jedynie w minimalnym stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę, hemofiltrację lub hemoperfuzję. Dlatego też leczenie przedawkowania tramadolu za pomocą hemodializy lub hemofiltracji nie jest właściwym sposobem odtrucia. Zastosowanie leków przeczyszczających może pomóc w przyspieszeniu usuwania niewchłoniętego tramadolu, jeżeli podanie tych leków nastąpiło w krótkim okresie po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, inne opioidy.

Kod ATC: N 02 AX 02

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Jest nioselektywnym, częściowym agonistą receptorów μ , δ i κ ze szczególnym powinowactwem do receptora κ . Do innych mechanizmów działania przeciwbólowego zalicza się hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz zwiększone uwalniania serotoniny.

Tramadol działa również przeciwkaszlowo.

W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w zalecanych dawkach nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza on również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym wchłania się więcej niż 90% podanej dawki tramadolu. Średnia całkowita biodostępność wynosi około 70%, niezależnie od jednocześnie przyjętego posiłku.

Różnica pomiędzy wchłoniętym a dostępnym, niezmetabolizowanym tramadolem jest prawdopodobnie konsekwencją małego efektu pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

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

Po podaniu 100 mg leku Travictol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenie w surowicy krwi C_{max} wyniosło 141 ± 40 ng/ml i było osiągnięte po 4,9 godzinach. Po podaniu 200 mg leku Travictol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, C_{max} wyniosło 260 ± 62 ng/ml i zostało osiągnięte po 4,8 godzinach.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez barierę łożyska. Bardzo niewielkie ilości tramadolu oraz jego O-demetylowanego metabolitu wykryto w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% podanej dawki).

Okres półtrwania $t_{1/2\beta}$ wynosi około 6 godzin, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat może on zostać przedłużony o współczynnik 1,4.

U ludzi tramadol jest szeroko metabolizowany głównie w wyniku N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynym aktywnym farmakologicznie jest O-desmetylotramadol. Stwierdza się znaczące ilościowe różnice osobnicze co do stężenia innych metabolitów. Jak dotąd wykryto w moczu jedenaście różnych metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że O-desmetylotramadol jest od 1 do 4 razy silniejszy od

substancji macierzystej. Jego okres półtrwania $t_{1/2\beta}$ (u 6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 godziny (w zakresie od 5,4 do 9,6 godzin) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów p450, CYP3A4 i CYP2D6, które biorą udział w metabolizmie tramadolu, może mieć wpływ na stężenie w surowicy i jego aktywnych metabolitów. Jak dotąd nie określono klinicznego znaczenia tych interakcji.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki.

Po podaniu znakowanego radioaktywnie tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% dawki. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby okres półtrwania może ulec niewielkiemu wydłużeniu.

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <5 ml/min) analogiczne wartości wynosiły $11 \pm 3,2$ godziny oraz $16,9 \pm 3$ godziny, zaś w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 godziny i 43,2 godziny.

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.

Zależność pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym zależy od dawki, występują jednak znaczne różnice międzypersonalne. Zazwyczaj skuteczne jest stężenie w osoczu wynoszące 100-300 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku powtarzanego podawania tramadolu szczurom i psom doustnie i parenteralnie przez okres 6 do 26 tygodni oraz psom doustnie przez 12 miesięcy, badania hematologiczne, kliniczno-chemiczne oraz histologiczne nie wykazały zmian mogących mieć związek ze stosowaniem leku. Wyłącznie podczas stosowania dużych dawek, znacznie większych niż zakres terapeutyczny, stwierdzono występowanie ze strony układu nerwowego takich objawów, jak niepokój ruchowy, ślinienie, drgawki, zmniejszenie przyrostu masy ciała. Szczury i psy tolerowały dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., zaś psy tolerowały dawki 20 mg/kg mc. podawane doodbytniczo.

U szczurów tramadol w dawkach ponad 50 mg/kg/mc. na dobę wywoływał działanie toksyczne u matek i zwiększał śmiertelność noworodków. U potomstwa występowało opóźnienie rozwoju z zaburzeniami kostnienia szkieletu oraz opóźnionym otwieraniem się oczu i ujścia pochwy.

Płodność samców szczurów pozostawała niezmienną.

Jednakże po podaniu większych dawek (ponad 50 mg/kg na dobę) u samic występowało zmniejszenie płodności i zmniejszenie liczby ciąży.

U królików działanie toksyczne u matek 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 skutki działania leku. Badania *in vivo* nie wykazały takiego działania. Zgodnie z uzyskaną do tej pory wiedzą nie jest jasne czy tramadol posiada działanie mutagenne.

Przeprowadzono także badania działania karcynogennego tramadolu u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak związku między podawaniem leku a częstotliwością występowania nowotworów.

W badaniach na myszach zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalność na gruczolaki komórek wątrobowych (w zależności od dawki, nieznamienne statystycznie wzrost, począwszy od dawki 15 mg/kgmc.) oraz zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic (znamiennie statystycznie, ale niezależny od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny (E341)

Hydroksypropyloceluloza (E463)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian (E407b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

3 lata

Butelki PP/PE: 6 miesięcy po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry PVC/Aluminium w pudełkach tekturowych zawierające: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 lub 500 tabletek.

Nieprzezroczyste blistry PVC/Aluminium w pudełkach tekturowych zawierające: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 lub 500 tabletek.

Pojemnik PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być wprowadzone do obrotu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group hf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

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

100 mg: 14062

150 mg: 14063

200 mg: 14064

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

07.08.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.08.2007 r.