

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

### ORATRAM 100

100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg chlorowodoru tramadolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

- ORATRAM 100: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki w kolorze złamanej bieli, średnicy 9,1 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Ból o umiarkowanym i dużym nasileniu.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Jeśli nie przepisano inaczej, tabletki o przedłużonym uwalnianiu ORATRAM należy podawać w następujący sposób:

*Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:*

Zazwyczaj początkowa dawka to 50-100 mg tramadolu chlorowodoru, dwa razy na dobę, rano i wieczorem.

Jeśli złagodzenie bólu jest niewystarczające, dawka może zostać zwiększona do

150 mg lub 200 mg tramadolu chlorowodoru dwa razy na dobę.

W przypadku dawek tego preparatu, które są trudne do podania, dostępne są inne dawki tego produktu leczniczego.

Lek ORATRAM w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu powinien być połykany w całości bez łamania lub żucia, niezależnie od posiłków, z wystarczającą ilością wody.

Nie należy stosować dawki większej niż 400 mg substancji czynnej na dobę poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi.

Lek ORATRAM nie powinien być stosowany dłużej niż jest to absolutnie konieczne.

Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie bólu tramadolem, w zależności od rodzaju i stopnia nasilenia choroby, należy regularnie i szczegółowo kontrolować stan pacjenta (jeśli potrzeba z przerwami w leczeniu), w celu ustalenia czy i w jakiej dawce konieczne jest dalsze leczenie.

#### Populacja pediatryczna

Tabletek ORATRAM nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

#### Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja produktu z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek, dializowani lub z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu ORATRAM są przeciwwskazane:

- w znanej nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek z wymienionych substancji pomocniczych (patrz punkt 6.1);
- w ostrym zatruciu alkoholem, lekami nasennymi lub psychotropowymi, produktami leczniczymi przeciwbólowymi, w tym opioidowymi;

- u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie tramadolem zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów z padaczką oporną na leczenie;
- w leczeniu objawów z odstawienia środków narkotycznych.

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

Lek ORATRAM może być stosowany z ostrożnością w uzależnieniu pacjentów od opioidu, u pacjentów z urazem głowy, we wstrząsie, w redukcji zaburzeń świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń oddechowych lub chorób czynności ośrodka oddechowego, w razie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na opiaty.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z zahamowaną czynnością ośrodka oddechowego, lub jednocześnie stosujących leki hamujące czynność OUN (patrz punkt 4.5), lub w przypadku stosowania znacznie większej dawki niż zalecana (patrz punkt 4.9), w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości zahamowania oddychania.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych poziomach dawek opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może wzrastać, jeśli podawana ilość tramadolu jest większa niż zalecana dawka dobową (400 mg).

Ponadto, tramadol może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (patrz pkt 4.5).

Pacjenci z padaczką oraz osoby podatne na występowanie drgawek pochodzenia mózgowego powinni być leczeni tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne z uwagi na okoliczności.

Tramadol jest lekiem o niskim potencjale uzależniającym.

Długotrwałe stosowanie może jednak spowodować uzależnienie psychiczne i fizyczne.

U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień, leczenie lekiem Oratram powinno być tylko krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Tramadolu nie należy stosować w terapii substytucyjnej u pacjentów uzależnionych od opioidów, chociaż jest agonistą receptorów opioidowych, tramadol nie znosi objawów z odstawienia morfiny.

#### **4.5 Interakcja z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Leku ORATRAM nie należy stosować z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3). U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w ciągu 14 dni przed podaniem opioidu petydyny obserwowano zagrażające życiu interakcje z ośrodkowym układem nerwowym, czynnościami układu oddechowego i krążenia.

Nie można wykluczyć takich samych interakcji z chlorowodorkiem tramadolu w przypadku trwania leczenia lekiem ORATRAM i inhibitorami MAO.

Jednoczesne podanie leku ORATRAM z innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu, może nasilać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz pkt 4.8).

Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitora enzymatycznego) nie wystąpienie istotnych klinicznie interakcji leków jest mało prawdopodobne.

W przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania karbamazepiny (induktor enzymatyczny) działanie przeciwbólowe może ulec osłabieniu, a czas działania leku skróceniu.

Równoczesne stosowanie tramadolu z lekami o mieszanym potencjale agonistyczno – antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna itp.) nie jest zalecane ze względu na teoretyczną możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotonergicznych, takich jak inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować serotoninową toksyczność.

Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli zaobserwowano u pacjenta jeden z poniższych zespołów objawów:

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus, z pobudzeniem lub obfitym poceniem się
- drżenie i wzmożenie odruchów
- wzmożone napięcie mięśniowe i temperatura ciała  $>38^{\circ}\text{C}$  oraz indukowany lub oczny klonus.

Zaprzestanie stosowania leków serotonergicznych zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego leczenia tramadolem i pochodnymi kumaryny (np. warfaryną), ze względu na doniesienia o zwiększonym wskaźniku INR z nasilonym krwawieniem i wybroczynami u niektórych pacjentów.

Inne substancje czynne znane jako inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie także metabolizm aktywnego O-demetylowanego-metabolitu.

Kliniczne znaczenie tych interakcji nie było przedmiotem badań (patrz pkt 4.8).

W nielicznych badaniach, przed- i pooperacyjne podanie przeciwwymiotnego antagonisty receptorów 5-HT<sub>3</sub> ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

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

Badania na zwierzętach z zastosowaniem względnie wysokich dawek tramadolu wykazały jego wpływ na rozwój narządów, osteogenezę i śmiertelność noworodków.

Nie zaobserwowano wpływu teratogennego. Tramadol przenika przez łożysko. Brak jest wystarczających dowodów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży.

Dlatego też ORATRAM nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży. Tramadol – podawany przed lub w czasie porodu – nie zaburza czynności skurczowej macicy.

U noworodków może wywołać zmiany w częstości oddychania, które zazwyczaj nie są klinicznie istotne. Długotrwałe stosowanie w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych u noworodka. W czasie laktacji około 0,1% przyjętej dawki tramadolu przez matkę przenika do mleka. Nie zaleca się podawania preparatu ORATRAM podczas karmienia piersią.

Po jednorazowym podaniu tramadolu, zazwyczaj nie jest wymagane zaprzestanie karmienia piersią.

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

Nawet wtedy, kiedy postępuje się zgodnie z instrukcjami, lek ORATRAM może powodować objawy takie jak senność oraz zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolności kierowców i operatorów maszyn. Dotyczy to w szczególności przypadków jednoczesnego stosowania z innymi substancjami psychotropowymi i alkoholem.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ponad 10% pacjentów były: nudności i zawroty głowy.

Określenia częstości występowania działań niepożądanych są następujące:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### Zaburzenia serca i naczyń:

*Niezbyt często:* wpływ na regulację układu sercowo-naczyniowego (palpitacje, tachykardia, hipotonia ortostatyczna lub zapaść naczyniowa).

Te niepożądane działania mogą wystąpić zwłaszcza przy podaniu dożylnym i u pacjentów po wysiłku fizycznym.

*Rzadko:* bradykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Nie znana:* hipoglikemia.

### Zaburzenia układu nerwowego:

*Bardzo często:* zawroty głowy.

*Często:* bóle głowy, senność.

*Rzadko:* zmiany apetytu, parestezje, drżenia, depresja oddechowa, drgawki jak w padaczkę, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia.

*Nie znana:* zaburzenia mowy.

Jeśli zalecane dawki zostaną znacznie przekroczone i jednocześnie są zażywane inne leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (patrz pkt 4.5) może wystąpić depresja oddechowa.

Drgawki jak w padaczkę występują głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub przy jednoczesnym leczeniu lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy lub same wywoływać drgawki pochodzenia mózgowego (patrz pkt 4.4 i pkt 4.5).

### Zaburzenia psychiczne:

*Rzadko:* omamy, splątanie, niepokój, zaburzenia snu i koszmary senne, delirium.

Psychiczne działania niepożądane mogące wystąpić po podaniu leku ORATRAM różnią się w indywidualnych przypadkach intensywnością i rodzajem (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia).

Mogą one obejmować zmiany nastroju (zazwyczaj jego podwyższenie, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zahamowanie, niekiedy nasilenie) i zmiany w zdolnościach poznawczych odnoszących się do zmysłów (np. problemy z podejmowaniem decyzji, zaburzenia percepcji). Może wystąpić zależność.

### Zaburzenia oka:

*Rzadko:* zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic.

*Nie znana:* rozszerzenie źrenic.

### Zaburzenia układu oddechowego:

Odnotowano zaostrzenie astmy oskrzelowej, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.

*Rzadko:* duszność.

### Zaburzenia żołądka i jelit:

*Bardzo często:* nudności.

*Często:* wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej.

*Niezbyt często:* nudności, podrażnienie żołądkowo-jelitowe (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcia), biegunka.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

*Często:* nadmierna potliwość.

*Niezbyt często:* reakcje skórne (np. świąd, wysypka, pokrzywka).

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:*

*Rzadko:* osłabienie siły mięśniowej.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

W kilku pojedynczych przypadkach opisywano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w związku z chwilowym terapeutycznym zastosowaniem tramadolu.

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

*Rzadko:* zaburzenia w oddawaniu moczu (trudności w odpływie moczu, bolesne oddawanie moczu i zatrzymanie moczu).

*Zaburzenia ogólne:*

*Często:* zmęczenie.

*Rzadko:* reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja.

Objawy odstawienne, podobne do tych występujących po odstawieniu opioidów mogą się pojawić takie jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych, bardzo rzadkich obserwowanych objawów po odstawieniu tramadolu należą: napady paniki, niepokój znacznego stopnia, omamy, parestezje, szum w uszach i nietypowe objawy ze strony OUN (jak splątanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

*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, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Objawy zatrucia tramadolem są podobne do objawów zatrucia innymi środkami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym (opioidy).

Zalicza się do nich: zwężenie źrenic, wymioty, niewydolność krążenia, zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki, drgawki i depresja oddechowa prowadząca aż do zatrzymania oddechu.

##### Leczenie

Należy zastosować ogólnie przyjęte zasady postępowania. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (ochrona przed aspiracją), oraz w zależności od objawów, kontrolować oddech i akcję serca.

Odtrutką w przypadku depresji oddechowej jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu naloksonu na występowanie drgawek. W takich przypadkach należy podać dożylnie diazepam.

W przypadku zatrucia formami doustnymi rekomenduje się zastosowanie dekontaminacji żołądka za pomocą węgla aktywowanego lub poprzez płukanie żołądka, lecz jedynie w ciągu 2 godzin po przyjęciu tramadolu. Dekontaminacja żołądka w późniejszym czasie może być pożyteczna w przypadku zatruc wywołanych wyjątkowo dużymi ilościami lub formami o przedłużonym uwalnianiu.

Tramadol jedynie w minimalnym stopniu jest usuwany z osocza w czasie hemodializy lub hemofiltracji. Dlatego też leczenie ostrego zatrucia lekiem ORATRAM za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednim sposobem odtruwania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne opioidy;

Kod ATC: N 02 AX 02

Tramadol należy do opioidowych środków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym.

Jest nieselektywnym, częściowym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , ze szczególnym powinowactwem do receptora  $\mu$ .

Inne mechanizmy działania przeciwbólowego, to hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz wzmocnienie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa również przeciwkaszlowo.

W przeciwieństwie do morfiny przeciwbólowe dawki tramadolu stosowane w szerokim zakresie zalecanych dawek nie hamują czynności układu oddechowego. Także motoryka żołądka jest w mniejszym stopniu upośledzona.

Wpływ leku na układ krążenia wydaje się być minimalny.

Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 (jedną dziesiątą) do 1/6 (jednej szóstej) siły morfiny.

#### Populacja pediatryczna

Skutki stosowania tramadolu w żywieniu jelitowym i pozajelitowym przebadano w ramach badania klinicznego, do którego włączono ponad 2 000 pacjentów pediatrycznych w okresie od noworodka do 17 roku życia. Wskazania odnoszące się do leczenia bólu weryfikowane w tych badaniach obejmowały ból występujący po zabiegach chirurgicznych (głównie w obrębie jamy brzusznej), po chirurgicznej ekstrakcji zębów, ból spowodowany złamaniami, oparzeniami i urazami, jak również inne dolegliwości bólowe, które mogą wymagać leczenia przeciwbólowego przez okres co najmniej 7 dni.

W przypadku pojedynczych dawek sięgających do 2 mg/kg m.c., bądź też wielokrotnych dawek sięgających do 8 mg/kg m.c. na dzień (do maksymalnej dawki wynoszącej 400 mg na dzień) skuteczność tramadolu została oceniona jako przewyższająca efektywność placebo, a także lepsza bądź taka sama jak skuteczność paracetamolu, nalbufiny, petydyny czy morfiny w małych dawkach. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa tramadolu był podobny zarówno wśród dorosłych pacjentów, jak i pacjentów pediatrycznych, którzy ukończyli pierwszy rok życia (patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym wchłania się więcej niż 90% dawki tramadolu o przedłużonym uwalnianiu. 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 związania z białkami wynosi około 20%.

Po podaniu 100 mg tramadolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, szczyt stężenia w surowicy krwi  $C_{max}$   $141 \pm 40$  ng / ml jest osiągnięte po 4,9 godzinach.

Po podaniu 200 mg tramadolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu,  $C_{max}$   $260 \pm 62$  ng / ml jest osiągnięte po 4,8 godzinach.

Tramadol przechodzi przez barierę krew – mózg i przez łożysko. Znajdowano bardzo niewielkie ilości substancji i jej O – demetylowanego metabolitu w mleku (odpowiednio 0,1% i 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 się wydłużać w przybliżeniu o 1,4 raza.

U ludzi tramadol jest głównie metabolizowany poprzez N – i O – demetylację i sprzęganie produktów O – demetylacji z kwasem glukuronowym.

Tylko O – desmetylotramadol jest farmakologicznie aktywny. Istnieją znaczące międzyjednostkowe różnice ilościowe między innymi metabolitami.

Dotychczas wykryto jedenaście metabolitów w moczu.

Badania na zwierzętach wykazały, że O – desmetylotramadol ma 2 – 4 razy silniejsze działanie niż substancja macierzysta.

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

Zahamowanie jednego lub obu izoenzymów cytochromu P450, CYP3A4 i CYP2D6 biorącego udział w metabolizmie tramadolu, może wpłynąć na jego stężenie lub jego aktywnych metabolitów w surowicy krwi.

Dotychczas, kliniczne istotne konsekwencje takich interakcji nie były opisywane.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki.

Po podaniu znakowanego radioaktywnie tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% dawki.

W przypadkach zaburzeń czynności wątroby i nerek okres półtrwania może się nieznacznie wydłużać. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania wynosi  $13,3 \pm 4,9$  godzin (tramadol) i  $18,5 \pm 9,4$  h (O – desmetylotramadol), w krańcowych przypadkach odpowiednio 22,3 i 36 godzin.

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

Tramadol ma liniowy profil farmakokinetyczny w zakresie dawek terapeutycznych.

Związek między stężeniem w surowicy krwi i działaniem przeciwbólowym jest zależny od dawki, występują jednak znaczne różnice międzyosobnicze.

Zazwyczaj skuteczne jest stężenie w surowicy krwi wynoszące 100 – 300 ng / ml.

### Populacja pediatryczna

Dowiedziano, iż właściwości farmakokinetyczne tramadolu i O-demetylotramadolu po doustnym podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek pacjentom w wieku od 1 roku życia do 16 roku życia były zasadniczo podobne do właściwości zaobserwowanych wśród osób dorosłych, gdy dawkę dostosowano do wagi ciała, przy czym większą różnorodność pomiędzy uczestnikami badania zaobserwowano w grupie dzieci w wieku 8 lat i młodszych. Właściwości farmakokinetyczne tramadolu i O-demetylotramadolu były badane wśród dzieci, które nie ukończyły pierwszego roku życia, aczkolwiek nie zostały w pełni scharakteryzowane. Informacje pozyskane w wyniku badań uwzględniających tę grupę wiekową wskazują, że szybkość formowania się O-demetylotramadolu wynikająca z aktywności CYP2D6 wykazuje nieustanną tendencję wzrostową wśród noworodków, natomiast zakłada się, że poziom aktywności CYP2D6 wśród dorosłych zostaje osiągnięty w wieku około 1 roku życia. Co więcej, niedojrzałe procesy glukuronidacji oraz niedojrzałość nerek mogą prowadzić do powolnej eliminacji i akumulacji O-demetylotramadolu wśród dzieci, które nie ukończyły 1 roku życia.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W przypadku powtarzanego podawania szczurom i psom tramadolu doustnie i parenteralnie, w czasie od 6 do 26 tygodni oraz psom doustnie przez 12 miesięcy, badania hematologiczne, biochemiczne i histologiczne nie wykazały żadnych zmian mogących mieć związek z podawaniem tramadolu. Jedynie po podaniu dawek znacznie przekraczających zakres terapeutyczny obserwowano objawy ze strony układu nerwowego: niepokój, ślinienie,

drgawki i zmniejszony przyrost masy ciała. Szczury i psy tolerowały bez żadnych działań niepożądanych dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., a psy także dawki doodbytnicze 20 mg/kg masy ciała.

U szczurów tramadol w dawkach powyżej 50 mg/kg mc./dobę wywoływał działanie toksyczne u samic i zwiększał śmiertelność szczurzych noworodków. U potomstwa występowało opóźnienie rozwoju objawiające się zaburzeniami kostnienia szkieletu oraz opóźnionym otwieraniem oczu i ujścia pochwy. Płodność samców pozostawała niezaburzona. Po podaniu większych dawek (powyżej 50 mg/kg mc./dobę) u samic występowało zmniejszenie poziomu płodności. U królików działanie toksyczne u ciężarnych samic oraz anomalie kostnienia u potomstwa obserwowano po podaniu dawek większych niż 125 mg/kg mc.

W niektórych układach testowych in vitro uzyskano dowody na mutagenne działanie tramadolu. Badania in vivo nie wykazały takiego działania. Zgodnie z dotychczas zebraną wiedzą tramadol może być zaliczony do substancji niemutagennych.

Przeprowadzono także badania nad rakotwórczością chlorowodoru tramadolu u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak jakiegokolwiek związku między podawaniem tramadolu a częstotliwością występowania nowotworów. W badaniach na myszach zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalnością na gruczolaki z komórek wątrobowych (zależne od dawki, nieznamienne statystycznie zwiększenie, począwszy od dawki 15 mg/kg mc.) oraz zwiększenie częstości występowania guzków płuc u samic (znamienne statystycznie, ale niezależne od dawki).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wapnia wodorofosforan dwuwodny (E341), hydroksypropyloceluloza (E463), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian (E470b).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Pojemnik PP/PE: 6 miesięcy po pierwszym otwarciu opakowania.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (PVC/Aluminium) w pudełku tekturowym zawierającym 10, 30 lub 50 tabletek.

Pojemnik PP z wieczkiem z LDPE i zabezpieczeniem gwarancyjnym zawierający 10, 30 lub 50 tabletek.

*Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.*

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak specjalnych środków ostrożności.

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

#### **L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.**

Strada Statale 67, Fraz. Granatieri 50018

Scandicci (Firenze), Włochy

Tel: +3905573611

Fax: +39055720057

e-mail: info@moltenifarma.it

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ORATRAM 100; 14313

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 25.01.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.02.2010 r.

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

21/02/2018