

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramadol Aurovitas, 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 50 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiaru 4 zawierające proszek o barwie od białej do kremowej, złożone z wieczka o barwie zielonej posiadającego wykonany czarnym tuszem nadruk „T” oraz denka o barwie żółtej posiadającego wykonany czarnym tuszem nadruk „02”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o umiarkowanym lub dużym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy dostosować do stopnia nasilenia bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta. Zasadniczo należy wybierać najniższą skuteczną przeciwbólowo dawkę.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, Tramadol Aurovitas należy stosować w następujący sposób:

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

Podanie doustne.

Ból ostry: Dawka początkowa wynosi 50-100 mg w zależności od stopnia nasilenia bólu. Następnie, 6-8 godzin później można podać dawkę w wysokości 50 mg lub 100 mg, a czas trwania leczenia należy dostosować do potrzeb klinicznych (patrz punkt 5.1). Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 400 mg z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych.

Ból w przebiegu chorób przewlekłych: Dawka początkowa wynosi 50 mg i może być następnie modyfikowana w zależności od stopnia nasilenia bólu. W razie konieczności po dawce początkowej można co 6-8 godzin podawać kolejne dawki w wysokości 50-100 mg. Podane dawki zalecane należy traktować orientacyjnie. Pacjent powinien zawsze otrzymywać najniższą z możliwych dawek zapewniających skuteczne opanowanie bólu. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 400 mg z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych. Konieczność kontynuowania stosowania omawianego produktu leczniczego należy oceniać w regularnych odstępach czasu, gdyż opisywano przypadki objawów odstawienia i uzależnienia (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Tramadol w postaci kapsułek nie nadaje się do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci geriatryczni

U pacjentów w wieku nieprzekraczającym 75 lat, u których nie stwierdza się klinicznych objawów niewydolności wątroby czy nerek, modyfikowanie dawkowania nie jest zwykle konieczne. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja omawianego produktu leczniczego może być dłuższa. W związku z tym, zależnie od potrzeb, należy wydłużyć okres pomiędzy kolejnymi dawkami.

Niewydolność nerek, dializoterapia i niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby eliminacja tramadolu jest wolniejsza. U tych pacjentów, zależnie od potrzeb, należy starannie rozważyć wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i/lub wątroby stosowanie tramadolu nie jest zalecane.

Sposób podania

Kapsułki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić ani rozgryzać, popijając wystarczającą ilością płynu, i można je przyjmować niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

Tramadolu w żadnym wypadku nie wolno stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ze względu na charakter i nasilenie choroby podstawowej konieczne jest długotrwałe leczenie przeciwbólowe, wówczas pacjent powinien być starannie i regularnie kontrolowany (również, jeśli to konieczne, z przerwami w leczeniu), aby można było na bieżąco ustalać, czy dalsze leczenie jest konieczne, a jeżeli tak, to w jakim zakresie.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tramadolu jest przeciwwskazane:

- w przypadku nadwrażliwości na chlorowoderek tramadolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- w ostrym zatruciu alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub psychotropowymi produktami leczniczymi,
- u pacjentów, którzy aktualnie stosują lub w ostatnich 14 dniach stosowali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z padaczką nieskutecznie leczoną,
- w leczeniu zespołu odstawienia narkotyków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol Aurovitas można stosować tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o niepewnej etiologii, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub zaburzeniami oddychania i u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

U pacjentów wrażliwych na opiaty omawiany produkt leczniczy można stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania omawianego produktu leczniczego u pacjentów z depresją oddechową lub jeśli jednocześnie podawane są leki wpływające hamująco na czynność OUN (patrz punkt 4.5) lub w przypadku zastosowania dawki znacznie większej niż zalecana (patrz punkt 4.9), gdyż w tych sytuacjach nie da się wykluczyć możliwości wystąpienia depresji oddechowej.

U pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach opisywano przypadki drgawek. Ryzyko to może się zwiększać, gdy dawki tramadolu są większe niż maksymalna dawka dobową (400 mg).

Tramadol może też zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które obniżają próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką lub podatni na drgawki powinni być leczeni tramadolem tylko w okolicznościach, w których stosowanie tego produktu leczniczego jest absolutnie konieczne.

Tramadol wykazuje niski potencjał uzależniający. Przy długotrwałym stosowaniu może jednak dochodzić do rozwoju tolerancji oraz uzależnienia psychicznego i fizycznego. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub z tendencją do uzależniania się tramadol powinno się stosować wyłącznie krótkotrwale pod ścisłym nadzorem lekarza.

Tramadol nie jest odpowiednim substytutem w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów. Choć tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie wykazuje on zdolności łagodzenia objawów odstawienia morfiny.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek tramadol należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ostrą porfirią, badania *in vitro* wykazały ryzyko gromadzenia się porfiryń w wątrobie, które mogą spowodować powstanie kryzy porfirykowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadolu nie należy stosować w skojarzeniu z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

U pacjentów otrzymujących inhibitory MAO w okresie 14 dni poprzedzających zastosowanie należącej do opioidów petydyny opisywano przypadki zagrażających życiu interakcji skutkującymi zaburzeniami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i układu krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia tych samych interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania tramadolu z inhibitorami MAO.

Jednoczesne stosowanie tramadolu z innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym z alkoholem, może nasilać wpływ na OUN (patrz punkt 4.8).

Z przeprowadzonych dotychczas badań farmakokinetycznych wynika, że przy jednoczesnym lub uprzednim stosowaniu cymetydyny (która należy do inhibitorów enzymów wątrobowych) istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne lub uprzednie stosowanie karbamazepiny (która należy do induktorów enzymów wątrobowych) może prowadzić do zmniejszenia działania przeciwbólowego i skrócenia czasu działania tramadolu.

Nie zaleca się łączyć tramadolu z opioidami wykazującymi mieszaną aktywność agonistyczno-antagonistyczną (np. buprenorfina, nalfbufina, pentazocyna), gdyż teoretycznie w tych okolicznościach działanie przeciwbólowe czystego agonisty może być zmniejszone.

Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne oraz inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (np. bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).

- Jednoczesne stosowanie w celach leczniczych tramadolu i leków wykazujących działanie serotoninergiczne, np. wybiórczych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitorów MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz mirtazapiny, może prowadzić do działań toksycznych wywołanych przez serotoninę. Obecność zespołu serotoninowego jest bardzo prawdopodobna, kiedy stwierdza się u pacjenta obecność jednego z następujących

objawów:

- klonus samoistny,
- klonus indukowany lub gałek ocznych z pobudzeniem psychoruchowym lub wzmożoną potliwością,
- drżenie i wygórowanie odruchów,
- wzmożone napięcie mięśniowe i podwyższona temperatura ciała powyżej 38°C oraz klonus indukowany lub gałek ocznych.

Odstawienie leków serotonergicznych zwykle prowadzi do szybkiej poprawy. Postępowanie lecznicze uzależnione jest od charakteru i stopnia nasilenia objawów.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu i pochodnych kumaryny (np. warfaryny) ze względu na doniesienia dotyczące zwiększenia wartości INR i zwiększonej częstości występowania dużych krwawień i wybroczyn u niektórych pacjentów.

Inne produkty lecznicze hamujące aktywność CYP3A4, takie jak ketokonazol, rytonawir i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (jego *N*-demetylację), a także najprawdopodobniej również metabolizm czynnego metabolitu *O*-demetylowanego. Znaczenia klinicznego tego rodzaju interakcji nie badano (patrz punkt 4.8).

W ograniczonej liczbie badań przed- i pooperacyjne podawanie ondansetronu (leku przeciwwymiotnego z grupy antagonistów receptora 5-HT₃) prowadziło do zwiększenia zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie tramadolu w wysokich dawkach wpływa na rozwój narządów, kostnienie i umieralność noworodków. Tramadol przenika przez łożysko. Brak wystarczających dowodów na bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży ludzkiej. W związku z tym tramadolu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Tramadol nie wpływa na kurczliwość macicy bez względu na to, czy podawany jest przed czy w trakcie porodu. U noworodków może wywoływać zmiany w częstości oddechów, które to zmiany zwykle nie są istotne klinicznie. Przewlekłe stosowanie w ciąży może prowadzić do objawów odstawienia u noworodka.

Karmienie piersią

W okresie laktacji około 0,1% dawki podanej matce przenika do mleka. Stosowanie tramadolu w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Jednorazowe podanie tramadolu zwykle nie powoduje konieczności przerwania karmienia piersią.

Płodność

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu nie sugeruje, aby tramadol miał wpływ na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność tramadolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet jeśli tramadol stosowany jest zgodnie z zaleceniami, może on wywoływać takie działania, jak senność czy zawroty głowy, w związku z czym może on upośledzać reakcje kierowców i operatorów maszyn. Do tego rodzaju efektów szczególnie często dochodzi w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub jednoczesnego stosowania innych substancji psychotropowych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i zawroty głowy; każde z tych

działań niepożądanych występuje u ponad 10% pacjentów.

Częstości zdefiniowano jak poniżej:

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: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: Niekorzystny wpływ na regulację czynności układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia). Wymienione działania niepożądane mogą występować szczególnie po podaniu dożylnym i podczas wysiłku fizycznego.

Rzadko: Rzadkoskurcz.

Badania diagnostyczne:

Rzadko: Zwiększenie ciśnienia krwi.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: Regulacja układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść krążeniowa). Wymienione działania niepożądane mogą występować szczególnie po podaniu dożylnym i podczas wysiłku fizycznego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: Zmiany w apetycie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Niewydolność oddechowa, duszność.

Jeśli dawka jest znacznie większa niż zalecana oraz są jednocześnie podawane inne substancje hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5), może wystąpić depresja oddechowa.

Odnotowano pogorszenie astmy, choć związek przyczynowo skutkowy nie został ustalony.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zawroty głowy.

Często: Ból głowy, senność.

Rzadko: zaburzenia mowy, parestezje, drżenia, drgawki padaczkowe, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia.

Napady rzekomopadaczkowe pojawiały się głównie po podaniu wysokich dawek tramadolu lub przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych powodujących obniżenie progu drgawkowego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia psychiczne

Rzadko Omamy, dezorientacja, zaburzenia snu, majaczenia, objawy lękowe i koszmary senne. Po przyjęciu tramadolu mogą pojawić się działania niepożądane dotyczące sfery psychicznej, przy czym ich nasilenie i charakter może być różny (zależy od osobowości pacjenta i czasu stosowania omawianego produktu leczniczego). Mogą pojawiać się zaburzenia nastroju (zwykle euforia, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle obniżona aktywność, sporadycznie nadaktywność), a także zaburzenia sfery poznawczej i sensorycznej (np. zaburzenia zdolności podejmowania decyzji, zaburzenia

percepcji). Może dochodzić do rozwoju uzależnienia. Objawy odstawienia, podobne do występujących podczas odstawienia opiatów mogą wystąpić w następujący sposób: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drgawki i objawy żołądkowo-jelitowe. Innymi objawami, które bardzo rzadko można obserwować po odstawieniu tramadolu są: ataki paniki, ciężkiego niepokoju, omamy, parestezje, szum w uszach i nietypowe objawy OUN (tj. zmieszanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Zaburzenia oka

Rzadko: zwężenie źrenic, rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności.

Często: Zaparcia, suchość w jamie ustnej, wymioty.

Niezbyt często: Odruch wymiotny; podrażnienie przewodu pokarmowego (uczucie ucisku w jamie brzusznej, wzdęcia), biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wzmoczona potliwość.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W pojedynczych przypadkach odnotowywano wzrost aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania tramadolu w celach leczniczych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Zaburzenia mikcji (trudności w oddawaniu moczu i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: Reakcje alergiczne (np. duszność, skurecz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: Hipoglikemia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Zmęczenie.

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:

Departament 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przy zatruciu tramadolem należy w zasadzie spodziewać się podobnych objawów do występujących w przypadku zatrucia innymi lekami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym (opiodami). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenicy, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia przytomności włącznie ze śpiączką, drgawki oraz depresję oddechową włącznie z zatrzymaniem oddechu.

Leczenie

Stosuje się ogólne postępowanie w stanach nagłych. W zależności od objawów należy utrzymywać drożność dróg oddechowych (odsysanie) i podtrzymywać oddychanie i krążenie. Żołądek należy opróżnić indukując wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonując płukanie żołądka. Odtrutką, jeżeli chodzi o depresję oddechową, jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby nalokson wpływał na drgawki. W takich przypadkach powinno się dożylnie podać diazepam. Tramadol w minimalnych tylko ilościach jest usuwany z osocza za pomocą hemodializy lub hemofiltracji. Leczenie ostrego zatrucia tramadolem wyłącznie za pomocą hemodializy lub hemofiltracji nie stanowi w związku z tym odpowiedniej metody detoksykacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne opioidy, kod ATC: N02AX02.

Tramadol to opiodowy lek przeciwbólowy o działaniu ośrodkowym. Jest on nieselektywnym czystym agonistą receptorów opiodowych μ , δ i κ , wykazując większe powinowactwo w stosunku do receptorów μ . Z innych mechanizmów przyczyniających się do działania przeciwbólowego tramadolu należy wymienić hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny i wzmaganie uwalniania serotoniny.

Tramadol wykazuje też działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny tramadol w szerokim zakresie dawek analgetycznych nie wywiera działania hamującego na ośrodek oddechowy. W mniejszym też stopniu wpływa on na motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu stanowi od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Dzieci i młodzież

Skutki dojelitowego i pozajelitowego podawania tramadolu zostały zbadane w badaniach klinicznych z udziałem ponad 2000 pacjentów obejmujących dzieci i młodzież w wieku od noworodka do 17 lat. Wskazania do leczenia bólu w tych badaniach obejmowały ból pooperacyjny (głównie brzucha), po ekstrakcji zębów, ból wywołany złamaniami, po oparzeniach i urazach, a także inne przypadki, które mogły wymagać leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

W pojedynczych dawkach wynoszących do 2 mg/kg lub dawkach wielokrotnych do 8 mg/kg dziennie (maksymalnie do 400 mg dziennie) skuteczność tramadolu okazała się lepsza od placebo i równa lub wyższa od paracetamolu, nalbufiny, petydyny lub niskich dawek morfiny. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa stosowania tramadolu był podobny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ponad 90% dawki tramadolu ulega wchłonięciu po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi około 70% i nie zależy od jednoczesnego spożycia pokarmu. Różnica pomiędzy wchłoniętym a niezmetylizowanym dostępnym tramadolem wynika prawdopodobnie ze słabo wyrażonego efektu pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym ocenia się

na maksymalnie 30%.

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

Po doustnym podaniu w postaci kapsułki lub tabletki w dawce pojedynczej wynoszącej 100 mg zdrowym młodym ochotnikom tramadol wykazywano w osoczu po około 15-45 minutach, przy czym wartość C_{\max} wyniosła od 208 do 280 $\mu\text{g/l}$, a wartość T_{\max} – od 1,6 do 2 godzin.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową. W mleku kobiecym stwierdzano bardzo niewielkie ilości substancji czynnej oraz jej pochodnej *O*- demetylowej (odpowiednio 0,1% i 0,2% podanej dawki).

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2,\beta}$) wynosi około 6 godzin bez względu na sposób podania. Okres półtrwania może ulegać wydłużeniu o około 1,4 raza u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie poprzez *N*- i *O*- demetylację oraz sprzężanie produktów *O*-demetylacji z kwasem glukuronowym. Tylko *O*- demetylotramadol jest metabolitem farmakologicznie czynnym. W zakresie pozostałych metabolitów stwierdza się znaczne różnice międzysobnicze o charakterze ilościowym. Dotychczas w moczu zidentyfikowano 11 różnych metabolitów. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że *O*- demetylotramadol wykazuje od 2 do 4 razy silniejsze działanie niż związek macierzysty. Jego okres półtrwania w fazie eliminacji (oznaczony u 6 zdrowych ochotników) wyniósł 7,9 godziny (zakres: 5,4 do 9,6 godziny), czyli jest podobny do tramadolu.

Hamowanie jednego lub obu izoenzymów odpowiedzialnych za biotransformację tramadolu, czyli CYP3A4 i CYP2D6, może prowadzić do zmian stężenia tramadolu lub jego czynnego metabolitu w osoczu. Nie stwierdzono dotychczas jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji.

Tramadol i jego metabolity ulegają prawie w całości wydaleniowi przez nerki. Po podaniu znakowanego izotopowo tramadolu 90% całkowitej radioaktywności stwierdza się w moczu. W przypadku zaburzonej czynności wątroby i nerek okres półtrwania może się nieznacznie wydłużać. U pacjentów z marskością wątroby półokres w fazie eliminacji wyniósł 13,3 + 4,9 godziny (tramadol) i 18,5 + 9,4 godziny (*O*- demetylotramadol), przy czym stwierdzono jeden skrajny przypadek, w którym wartości te wyniosły odpowiednio 22,3 i 36 godziny. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) wartości te wyniosły odpowiednio 11 + 3,2 godziny i 16,9 + 3 godziny, przy czym stwierdzono jeden skrajny przypadek, w którym wartości te wyniosły odpowiednio 19,5 i 43,2 godziny.

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka tramadolu ma charakter liniowy.

Choć siła działania przeciwbólowego jest wprost proporcjonalna do stężenia leku w surowicy, to w pojedynczych przypadkach występują tu znaczne różnice międzysobnicze. Skuteczność leku obserwuje się zwykle przy stężeniu w surowicy wynoszącym od 100 do 300 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka tramadolu i *O*-desmetyltramadolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych pacjentom w wieku od 1 roku do 16 lat została uznana za zasadniczo podobną do tej u dorosłych, po skorygowaniu dawki według masy ciała, ale z wyższą międzysobniczą zmiennością u dzieci w wieku 8 lat i mniej.

U dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, farmakokinetyka tramadolu i *O*-desmetyltramadolu zostały zbadane, ale nie zostały w pełni poznane. Dane z badań zawierających tę grupę wiekową wskazują, że tempo powstawania *O*-desmetyltramadolu poprzez CYP2D6 stale wzrasta u noworodków, a dorosłe

poziomy aktywności CYP2D6 z założenia mają być osiągnięte około 1 roku życia. Ponadto, niedojrzały system sprzęgania z kwasem glukuronowym i niedojrzałe czynnościowo nerki, mogą zmniejszyć szybkość eliminacji i akumulację O-desmetyltramadolu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku doustnego i pozajelitowego podawania tramadolu w dawkach wielokrotnych szczurom i psom przez okres od 6 do 26 tygodni oraz w przypadku doustnego podawania tramadolu psom przez 12 miesięcy badania hematologiczne, biochemiczne i histologiczne nie wykazały żadnych zmian związanych z tą substancją. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego występowały wyłącznie w przypadku stosowania wysokich dawek znacznie większych niż zakres dawek terapeutycznych; objawy te obejmowały niepokój ruchowy, ślinotok, drgawki i spowolnienie przybierania na wadze. Szczury i psy tolerowały dawki doustne wynoszące odpowiednio 20 mg/kg i 10 mg/kg, a psy – dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg bez żadnych reakcji niepożądanych.

U szczurów dawki od 50 mg/kg/dobę w górę wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic i prowadziły do zwiększenia umieralności noworodkowej. U potomstwa stwierdzano opóźniony rozwój pod postacią zaburzeń kostnienia i opóźnionego otwarcia szpar ocznych i ujścia pochwy. Nie stwierdzono wpływu na płodność samców. Po podaniu wysokich dawek (od 50 mg/kg/dobę) u samic stwierdzano zmniejszenie liczby ciąży. U królików działania toksyczne stwierdzano u ciężarnych samic przy dawkach od 125 mg/kg w górę, a u potomstwa – zaburzenia szkieletu.

W niektórych układach testowych *in vitro* stwierdzano cechy świadczące o działaniu mutagennym. Jednak w badaniach *in vivo* tego rodzaju efektów nie zaobserwowano. W oparciu o całość zgromadzonych dotychczas danych tramadol można uznać za niemutageny.

Badania nad właściwościami rakotwórczymi chlorowodoru tramadolu przeprowadzono na szczurach i myszach. Badanie na szczurach nie wykazało żadnych cech świadczących o tym, że tramadol mógłby zwiększać częstość występowania nowotworów. W badaniu na myszach stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców (nieznamienny statystycznie, proporcjonalny do dawki wzrost częstości występowania przy dawkach od 15 mg/kg wzwyż) oraz zwiększoną częstość występowania nowotworów płuca u samic we wszystkich grupach różniących się dawkowaniem (wzrost statystycznie znamienne, lecz niewykazujący zależności od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Korpus kapsułki

Żelatyna
Woda oczyszczona
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Wieczko kapsułki

Żelatyna
Woda oczyszczona
Sodu laurylosiarczan
Indygokarmin (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz czarny

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tramadol Aurovitas jest dostępny jest w blistrach PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 20, 30 lub 60 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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