# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramal Retard 150, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu Tramal Retard 150 zawiera 150 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2,5 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
Okrągłe, dwuwypukłe, blado pomarańczowe tabletki powlekane, z wytłoczonym logo wytwórcy z jednej strony i T2 z drugiej strony.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

### 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. Poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi nie należy stosować dawki większej niż 400 mg tramadolu chlorowodorku na dobę.

Jeśli lekarz nie zaleci inaczej, Tramal Retard 150 należy stosować jak niżej:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:
Zwykle stosowaną dawką początkową jest 50 – 100 mg tramadolu chlorowodorku 2 razy na dobę, rano i wieczorem. Jeżeli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, dawkę można zwiększać stopniowo do 150 lub 200 mg tramadolu chlorowodorku dwa razy na dobę.

Dzieci poniżej 12 lat:
Tramal Retard 150 nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na zbyt dużą dawkę tramadolu w 1 tabletce o przedłużonym uwalnianiu.

Pacjenci 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 i (lub) dializowani oraz pacjenci z niewydolnością wątroby:
U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest przedłużona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.
W stanach ciężkiej niewydolności nerek i (lub) ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie produktu leczniczego Tramal Retard 150 nie jest zalecane.

**Sposób podawania**
Tabletki należy przyjmować w całości, nie należy ich dzielić ani rozgryzać; popijać wystarczającą ilością płynu, stosować niezależnie od posiłku.

**Okres stosowania**
Nie należy stosować tramadolu dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności długotrwałego leczenia przeciwbólowego tramadolem, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, należy uważnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (przerywając na pewien czas podawanie produktu leczniczego, jeśli to konieczne) w celu usytalenia czy i w jakiej dawce leczenie powinno być kontynuowane.

## 4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Tramal Retard 150 jest przeciwwskazany:
- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w razie ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opiodami lub innymi psychotropowymi produktami leczniczymi,
- u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z padaczką nie poddającą się leczeniu,
- w leczeniu uzależnienia od opioidów.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramal Retard 150 należy stosować z wyjątkową ostrożnością w przypadkach uzależnienia od opioidów, po urazie głowy, we wstrząsie, w zaburzeniach świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń oddechowych lub zaburzeń czynności ośrodka oddechowego oraz w razie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Tramal Retard 150 u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na leki opioidowe.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobowa 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.

Tramadol ma mały potencjał uzależniający. Podczas długotrwałego stosowania może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie produktem Tramal Retard 150 powinno być krótkotrwałe i 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.

Tramal Retard 150 zawiera laktozę. Nie powinien on 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu Tramal Retard 150 z inhibitorami MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, ośrodka oddechowego i krążenia. Nie można wykluczyć takich samych reakcji po zastosowaniu produktu Tramal Retard 150.

Produkt leczniczy Tramal Retard 150 może spowodować nasilenie objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego w razie jego jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu (patrz punkt 4.8).

Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały jak dotąd, że w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitora enzymatycznego) nie zachodzą istotne klinicznie interakcje leków. W przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania karbamazepiny (induktor enzymatyczny) działanie przeciwbólowe może ulec osłabieniu, a czas działania tramadolu skróceniu.

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

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotoninergicznych, 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°C oraz indukowany lub oczny klonus.

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną) ze względu na doniesienia o zwiększeniu wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.

Inne leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (jego N-demetylację), a także prawdopodobnie jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie było dotąd badane (patrz 4.8).

W nielicznych pracach opisano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których przed lub po zabiegu operacyjnym zastosowano, jako lek przeciwwymiotny, antagonistę receptorów serotoninowych 5-$HT_3$ - ondansetron.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ tramadolu stosowanego w bardzo dużych dawkach na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków. Tramadol przenika przez barierę łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone. Z tego powodu produktu Tramal Retard 150 nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Tramadol podawany w okresie przed- i okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

Karmienie piersią
W okresie karmienia piersią około 0,1% dawki przyjętej przez matkę przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie należy stosować produktu Tramal Retard 150 w okresie karmienia piersią. Przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne w przypadku jednorazowego podania leku.

Płodność
Badania postmarketingowe nie wskazywały na to, by tramadol wpływał na płodność.
Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet w zalecanych dawkach produkt Tramal Retard 150 może powodować objawy jak senność, zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami psychotropowymi.

## 4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano poniżej:

| | |
|---|---|
| Bardzo często | (≥1/10) |
| Często | (≥1/100 do <1/10) |
| Niezbyt często | (≥1/1 000 do <1/100) |
| Rzadko | (≥1/10 000 do <1/1 000) |
| Bardzo rzadko | (<1/10 000) |

Zaburzenia serca:
*Niezbyt często*: zaburzenia czynności układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia);
Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas podawania dożylnie stosowanych postaci farmaceutycznych tramadolu oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.
*Rzadko*: bradykardia;

Zaburzenia naczyniowe:
*Niezbyt często*: zaburzenia czynności układu krążenia (hipotonia ortostatyczna lub zapaść sercowo-naczyniowa). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Badania diagnostyczne:
*Rzadko*: wzrost ciśnienia tętniczego;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
*Rzadko*: zmiany apetytu;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
*Rzadko:* zahamowanie oddychania, duszność;
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.
Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

Zaburzenia układu nerwowego:
*Bardzo często*: zawroty głowy;
*Często*: bóle głowy, senność;
*Rzadko*: zaburzenia mowy, parestezje, drżenia, drgawki typu padaczkowego, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia;
Drgawki występują głównie po zastosowaniu dużych dawek lub jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi obniżyć próg drgawkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia psychiczne:
*Rzadko*: omamy, stan splątania, zaburzenia snu, majaczenie, niepokój i koszmary senne;
Po zastosowaniu produktu Tramal Retard 150 mogą wystąpić różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, zmienne pod względem nasilenia i objawów, zależnie od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia. Mogą to być zaburzenia nastroju (zazwyczaj podniecenie, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie) oraz zmiany w zdolności odczuwania i rozpoznawania (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie.
Mogą wystąpić objawy reakcji odstawiennych, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezja, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. stan splątania, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Zaburzenia oka:
*Rzadko*: mioza (zwężenie źrenic), nieostre widzenie, nadmierne rozszerzenie źrenic (mydriasis);

Zaburzenia żołądka i jelit:
*Bardzo często*: nudności;
*Często*: wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej;
*Niezbyt często*: odruchy wymiotne, dolegliwości ze strony żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
*Często*: nadmierne pocenie się;
*Niezbyt często*: odczyny skórne (świąd, wysypka, pokrzywka);

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
*Rzadko*: osłabienie mięśni szkieletowych;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
W kilku pojedynczych przypadkach zaobserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w związku czasowym z zastosowaniem tramadolu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
*Rzadko*: zaburzenia oddawania moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu);

Zaburzenia układu immunologicznego:
*Rzadko:* reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczyniowo-nerwowy) i anafilaksja;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
*Często*: uczucie zmęczenia;

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

### 4.9 Przedawkowanie

*Objawy*
W zasadzie objawy przedawkowania tramadolu są podobne do występujących po innych ośrodkowo działających lekach przeciwbólowych (opioidami). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości prowadzące nawet do śpiączki, drgawki, zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu.

*Leczenie*
Należy zastosować ogólnie przyjęte metody ratownicze.
Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i układ krążenia.

Odtrutką w przypadku zahamowania oddychania jest nalokson. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu naloksonu na występowanie drgawek. W przypadku ich wystąpienia należy podać dożylnie diazepam.

W razie zatrucia postaciami farmaceutycznymi stosowanymi doustnie poleca się ich usunięcie z żołądka i jelit za pomocą węgla aktywowanego lub poprzez opróżnienie żołądka, lecz jedynie w ciągu 2 godzin od przyjęcia tramadolu przez pacjenta. Stosowanie ww. sposobów po upływie 2 godzin może być uzasadnione w przypadku zatrucia wyjątkowo dużymi dawkami lub postaciami o przedłużonym uwalnianiu.

Tramadol jedynie w niewielkim stopniu jest eliminowany z krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego też metody te, jako nieskuteczne, nie mogą być używane jako jedyny sposób leczenia w przypadkach ostrych zatruć produktem leczniczym Tramal Retard 150.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, inne opioidy, kod ATC N02AX 02.

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, nieselektywnego agonistę receptorów opioidowych $\mu$, $\delta$ i $\kappa$, ze szczególnym powinowactwem do receptora $\mu$. Inne mechanizmy kładające się na jego działanie przeciwbólowe, to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w zalecanym zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Ma on również mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na l/10 (jedną dziesiątą) do 1/6 (jednej szóstej) siły działania morfiny.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym wchłania się więcej niż 90% dawki produktu Tramal Retard 150. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi w przybliżeniu 70%, niezależnie od jednocześnie przyjętego posiłku. Różnica pomiędzy wchłoniętym a dostępnym, nie zmetabolizowanym tramadolem jest prawdopodobnie spowodowana małym efektem pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta}$ = 203 ± 40 l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Tramal Retard 100, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie w surowicy $C_{max}$=141 ± 40 ng/ml jest osiągane po 4,9 h; po zastosowaniu produktu leczniczego Tramal Retard 200, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu $C_{max}$=260 ± 62 ng/ml jest osiągane po upływie 4,8 h.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Bardzo niewielkie jego ilości oraz metabolitu po O-demetylacji stwierdzono w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

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

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie w wyniku N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest czynny farmakologicznie. Stwierdza się ilościowe istotne różnice osobnicze co do stężenia innych metabolitów. Jak dotąd wykryto w moczu jedenaście różnych metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol jest od 2 do 4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Jego okres półtrwania $t_{1/2\beta}$ (6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 godzin (od 5,4 do 9,6 godzin) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Na stężenie w surowicy tramadolu i jego aktywnych metabolitów może mieć wpływ zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w metabolizmie tramadolu. Jak dotąd, nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki.
Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% dawki. U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania ulega wydłużeniu.
U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania wynosi 13,3 ± 4,9 godziny (dla tramadolu) oraz 18,5 ± 9,4 godziny (dla O-demetylotramadolu), w skrajnych przypadkach - odpowiednio 22,3 i 36 godzin.
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <5 ml/min) okres półtrwania dla tramadolu wynosił 11 ± 3,2 godziny oraz dla O-demetylotramadolu 16,9 ±3 godziny, także 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 jest proporcjonalna do dawki, lecz charakteryzuje się zmiennością w pojedynczych przypadkach. Zazwyczaj po podaniu skutecznej

dawki stężenie w osoczu wynosi 100-300 ng/ml.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku powtarzanego podawania szczurom i psom tramadolu doustnie i parenteralnie przez 6-26 tygodni oraz podawania 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 dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., a psy także dawki doodbytnicze 20 mg/kg mc bez żadnych działań niepożądanych.

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 i samic pozostawała niezaburzona.

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* uzyskiwano 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 chlorowodorku tramadolu u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak jakiegokolwiek związku między podawaniem tramadolu a częstością występowania nowotworów.
W badaniach na myszach zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalność na gruczolaki z komórek wątrobowych (zależne od dawki, nieznamienne statystycznie zwiększenie, począwszy od dawki 15 mg/kg mc.) oraz zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic (znamienne statystycznie, ale niezależne od dawki).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza 100 000 mPas, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna.
Skład otoczki: hypromeloza 6 mPas, laktoza jednowodna, makrogol 6000, glikol propylenowy, talk, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek czerwony (E 172), lak żółcieni chinolinowej (E 104).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

5 lat

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al lub PP/Al w pudełku tekturowym. 1 blister zawiera 10 tabletek.
Opakowania po 10, 30 i 50 tabletek.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

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

Pozwolenie nr 7863

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 październik 2003.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:16 czerwiec 2008.

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