CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noax Uno 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu Noax Uno zawiera 200 mg chlorowodorku tramadolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.
Biała lub prawie biała, gładka, o ściętych brzegach, okrągła, obustronnie wypukła tabletka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka produktu leczniczego powinna być dostosowana w zależności od stopnia nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

Tabletki podaje się doustnie. Nie należy ich dzielić ani rozgryzać, lecz przyjmować w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Preparat przyjmuje się niezależnie od posiłku.

Produkt leczniczy Noax Uno dostępny jest również w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o innych mocach. Należy stosować tabletki o odpowiedniej mocy preparatu w celu uzyskania wymaganej dawki dobowej tramadolu.

Produkt leczniczy Noax Uno należy przyjmować raz na dobę:

Dorośli i młodzież (od 12 lat):
Dawka początkowa to jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu 100 mg raz na dobę. Zwykle stosowana dawka to jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu 200 mg, podawana najlepiej wieczorem. W przypadku braku wystarczającej skuteczności dawkę tę zwiększa się o 100 mg do uzyskania dawki dobowej 300 mg lub maksymalnie 400 mg, podawanej raz na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przeciwbólową tramadolu. Nie należy przekraczać dawki dobowej 400 mg, z wyjątkiem szczególnych przypadków klinicznych.
Produktu leczniczego Noax Uno nie należy stosować dłużej, niż to jest niezbędne. Jeżeli ze względu na rodzaj i nasilenie choroby podstawowej zachodzi konieczność ciągłego podawania preparatu, należy prowadzić regularną obserwację pacjenta (w tym w okresach bez stosowania leku, jeżeli to konieczne).

Dzieci (poniżej 12 lat):
Produkt leczniczy Noax Uno nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 12 lat.

Pacjenci w wieku podeszłym :

U pacjentów w podeszłym wieku (do 75 lat) zazwyczaj nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie występują klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby lub nerek. U osób w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji może ulec wydłużeniu. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Noax Uno w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, dializowani lub z zaburzeniami czynności wątroby:
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Noax Uno u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), patrz punkt 4.3.
Należy zachować ostrożność przy stosowaniu leku u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), patrz punkt 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Tramadolu nie należy stosować w następujących przypadkach:
Nadwrażliwość na tramadol lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
Ostre zatrucie alkoholem lub przedawkowanie leków działających depresyjnie na OUN (m.in. leki nasenne, inne opioidowe leki przeciwbólowe).
Pacjenci przyjmujący inhibitory MAO lub pacjenci, którzy byli leczeni inhibitorami MAO w ciągu ostatnich 2 tygodni (patrz punkt 4.5).
Jednoczesne leczenie linezolidem (patrz punkt 4.5).
Ciężka niewydolność wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).
Padaczka niedostatecznie wyrównana farmakologicznie (patrz punkt 4.4).
Nie należy stosować tramadolu u kobiet karmiących piersią, jeżeli niezbędne jest dłuższe stosowanie leku np. więcej niż 2–3 dni (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia tramadolem nie należy pić alkoholu.
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania karbamazepiny (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenia:
Tramadol ma niewielki potencjał wywoływania uzależnienia. Podczas długotrwałego stosowania może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne. Donoszono o występowaniu zespołu odstawiennego (abstynencyjnego) po zakończeniu podawania dawek leczniczych z częstością 1:8000, podczas gdy doniesienia o uzależnieniu i celowym nadużywaniu tramadolu są znacznie rzadsze. Ponieważ istnieje potencjalna możliwość uzależnienia i występowania zespołu odstawiennego (abstynencyjnego), należy regularnie rozważać konieczność stosowania leku w danej sytuacji klinicznej.
U pacjentów wykazujących tendencję do nadużywania leków lub do uzależnienia leczenie należy stosować przez krótki okres i pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Tramadol nie jest odpowiedni jako substytut u pacjentów uzależnionych od opioidów. Chociaż tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie znosi on objawów z odstawienia morfiny.

<u>Pacjenci z niewydolnością oddechową lub stosujący leki wpływające depresyjnie na OUN:</u>
Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tramadolu u pacjentów z ryzykiem niewydolności oddechowej lub przyjmujących leki wpływające depresyjnie na czynność ośrodka oddechowego.

Środki ostrożności:
Produkt leczniczy Noax Uno należy stosować ostrożnie u pacjentów z urazami głowy, podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i nerek oraz u pacjentów we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieustalonej przyczynie, zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego lub niewydolnością oddechową.
Zaobserwowano zwiększone ryzyko występowania drgawek przy dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę dobową (400 mg). Opisywano również przypadki występowania

drgawek u pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach. Pacjenci z padaczką poddającą się leczeniu oraz pacjenci z obniżonym progiem drgawkowym powinni być leczeni tramadolem jedynie w przypadku absolutnej konieczności. Tramadol może także nasilać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów stosujących inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane podczas leczenia tramadolem:
Tramadolu nie wolno stosować jednocześnie z selektywnymi i nieselektywnymi inhibitorami MAO. Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (biegunka, częstoskurcz, zlewne poty, drżenie, splątanie i śpiączka) (patrz punkt 4.3).
Linezolid: doświadczenia kliniczne ze stosowaniem nieselektywnych inhibitorów MAO wskazują na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (biegunka, częstoskurcz, zlewne poty, drżenie, splątanie i śpiączka).

Leki, których stosowanie podczas leczenia tramadolem nie jest zalecane:
Leki o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna): jednoczesne stosowanie z tramadolem nie jest zalecane, ponieważ teoretycznie osłabiają one działanie przeciwbólowe tramadolu jako „czystego" agonisty poprzez kompetycyjne blokowanie receptorów opioidowych, co może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego (abstynencyjnego).
Alkohol: nasila działanie uspokajające opioidowych leków przeciwbólowych, co prowadzi do senności, która może stanowić zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Podczas leczenia tramadolem nie należy pić napojów alkoholowych oraz przyjmować leków zawierających alkohol (patrz punkt 4.7).
Karbamazepina (induktor enzymów mikrosomalnych) może zmniejszać stężenie tramadolu oraz jego aktywnych metabolitów w osoczu, osłabiając jego działanie przeciwbólowe.
Naltrekson: jednoczesne stosowanie obu leków może zmniejszać działanie przeciwbólowe. Jeśli zachodzi taka konieczność, można zwiększyć dawkę leku przeciwbólowego.

Leki, których stosowanie podczas leczenia tramadolem wymaga zachowania szczególnej ostrożności:
Inne pochodne morfiny (w tym leki przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), pochodne benzodiazepiny, barbiturany: zwiększone ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego, które może prowadzić do zgonu w przypadku przedawkowania.
Inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (inne opioidowe leki przeciwbólowe, barbiturany, pochodne benzodiazepiny, uspokajające leki przeciwdepresyjne, uspokajające leki przeciwhistaminowe, anksjolityki inne niż benzodiazepiny, leki nasenne, neuroleptyki, leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym, talidomid, baklofen): zwiększone ryzyko nasilenia depresyjnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Osłabienie czujności może wpłynąć na zwiększenie zagrożenia związanego z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina) oraz inne leki przeciwdepresyjne: ryzyko wystąpienia drgawek i zespołu serotoninowego.
Leki obniżające próg drgawkowy, zwłaszcza trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (pochodne imipraminy), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, butyrofenonu), meflochina, bupropion: zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.
Wenlafaksyna: ryzyko wystąpienia drgawek i zespołu serotoninowego.
Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tramadolu oraz pochodnych kumaryny (np. warfaryna) w związku z doniesieniami o zwiększeniu międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio* – INR) i występowaniu wybroczyn u niektórych pacjentów.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:
Produktu leczniczego Noax Uno nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, pozwalających właściwie ocenić bezpieczeństwo jego stosowania.

Podobnie jak w przypadku innych opioidowych leków przeciwbólowych:
- tramadol przechodzi przez barierę łożyskową;
- długotrwałe podawanie tramadolu – niezależnie od dawki – może wywołać wystąpienie zespołu odstawiennego (abstynencyjnego) u noworodka;
- przyjmowanie (nawet krótkotrwale) dużych dawek tramadolu w końcowym okresie ciąży może być przyczyną zahamowania ośrodka oddechowego u noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego tramadolu, niemniej donoszono o toksycznym działaniu dużych dawek leku na płód, wynikającym z wpływu toksycznego tramadolu na organizm matki (patrz punkt 5.3).

Laktacja:
Wykazano, że tramadol oraz jego metabolity są wydzielane do mleka w niewielkich ilościach. Niemowlę mogłoby przyjąć około 0,1% podanej matce pojedynczej dawki tramadolu. Podanie matce jednorazowej dawki tramadolu zwykle nie wymaga przerwania karmienia.
Karmienie piersią powinno być zaniechane w przypadku konieczności ciągłego stosowania leku przez kilka dni (ponad 2–3 dni).
W przypadku, gdy po porodzie istnieje konieczność ciągłego stosowania leku przez dłuższy czas, karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Tramadol może powodować zawroty głowy i (lub) senność; nawet stosowany zgodnie z zaleceniami, wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Działanie to może wystąpić na początku leczenia, szczególnie, jeśli tramadol jest stosowany z alkoholem, lekami wpływającymi hamująco na OUN lub lekami przeciwhistaminowymi. Pacjenci powinni być uprzedzeni o zakazie prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi tramadolu są nudności i zawroty głowy, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Konwencja MedDRA dotycząca częstości:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)
Bardzo rzadko (≤1/10000)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca:
Niezbyt często : kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zapaść krążeniowa.
Wymienione działania niepożądane występują zwłaszcza po dożylnym podaniu leku oraz po wysiłku fizycznym.
Rzadko: bradykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Zaburzenia układu nerwowego:
Bardzo często : zawroty głowy.
Często: ból głowy, stany splątania.
Rzadko: zaburzenia łaknienia, parestezje, drżenie mięśniowe, zahamowanie ośrodka oddechowego, napady drgawkowe.

Do zahamowania ośrodka oddechowego może dojść po podaniu dawek znacznie przekraczających dawki zalecane lub w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5).
Napady drgawkowe występują głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub w następstwie jednoczesnego stosowania leków obniżających próg drgawkowy lub wywołujących drgawki (patrz punkt 4.4. i 4.5).

Zaburzenia psychiczne:
Rzadko : omamy, splątanie, zaburzenia snu, koszmary nocne.
W rzadkich przypadkach po podaniu tramadolu mogą wystąpić różne psychiczne działania niepożądane, których rodzaj i nasilenie są różne u poszczególnych pacjentów (w zależności od indywidualnej reakcji i czasu trwania leczenia) Można obserwować zaburzenia nastroju (zwykle euforia, niekiedy dysforia), zmiany aktywności fizycznej (zwykle zmniejszenie aktywności, niekiedy - zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i postrzegania (m.in. trudności z podejmowaniem decyzji, zaburzenia postrzegania). Może wystąpić uzależnienie od leku.

Zaburzenia oka:
Rzadko: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Zgłaszano przypadki zaostrzenia astmy oskrzelowej, ale związek przyczynowo-skutkowy między tym faktem a stosowaniem tramadolu nie został potwierdzony.

Zaburzenia żołądka i jelit:
Bardzo często: nudności.
Często: wymioty, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Niezbyt często: podrażnienie żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcia).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Często: nadmierna potliwość.
Niezbyt często : reakcje skórne (m.in. świąd, rumień, pokrzywka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Rzadko: osłabienie mięśni.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Pojedyncze przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w surowicy u pacjentów leczonych tramadolem.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Rzadko: zaburzenia oddawania moczu (trudności w oddawaniu moczu i zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świsty wydechowe, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja. Podobnie, jak w przypadku innych opioidów, mogą wystąpić objawy zespołu abstynencyjnego: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenie mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit. Zgłaszano także inne objawy zespołu odstawiennego (abstynencyjnego), jak napady paniki, ostre stany lękowe, omamy, parestezje, szum w uszach oraz inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
W przypadku przedawkowania tramadolu objawy na ogół są podobne do objawów przedawkowania innych opioidowych leków przeciwbólowych działających ośrodkowo. Do objawów tych należą zwłaszcza: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniowa, zaburzenia świadomości wraz z jej utratą

prowadzącą do śpiączki, napady drgawkowe, zahamowanie czynności ośrodka oddechowego prowadzące do niewydolności oddechowej.
Postępowanie
Postępowanie w przypadku ostrego przedawkowania tramadolu powinno uwzględnić standardy postępowania w stanach nagłych zagrożenia życia – należy utrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia.
Należy opróżnić żołądek poprzez wymioty (u przytomnego pacjenta) lub odessanie treści żołądkowej. Należy rozważyć przeprowadzenie płukania żołądka, jeżeli z wywiadu wynika, że przedawkowanie nastąpiło niedawno. Nie należy jednocześnie opóźniać (wielokrotnego) zastosowania węgla aktywowanego dla zahamowania wchłaniania tramadolu ze światła przewodu pokarmowego. W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń oddychania stosuje się antidotum – nalokson. Po zastosowaniu naloksonu wzrasta ryzyko wystąpienia drgawek. W badaniach na zwierzętach udowodniono brak skuteczności naloksonu w leczeniu drgawek po przedawkowaniu tramadolu. W przypadku wystąpienia drgawek stosuje się dożylnie diazepam.
Tramadol jest tylko w minimalnym stopniu usuwany z surowicy za pomocą hemodializy lub hemofiltracji. Dlatego też stosowanie wyłącznie tych metod w terapii ostrego zatrucia tramadolem jest niecelowe.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; inne opioidy, kod ATC: N02A X02

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym. Jest „czystym", nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ, δ i κ, przy czym szczególne powinowactwo wykazuje do receptorów μ. Inne mechanizmy, które mogą się przyczyniać do efektu przeciwbólowego, to: hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach oraz zwiększanie uwalniania serotoniny.
Tramadol działa także przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie zalecanych dawek przeciwbólowych nie wywołuje zaburzeń oddychania ani nie wpływa na motorykę przewodu pokarmowego. Jedynie w nieznacznym stopniu wpływa na układ krążenia. Siła działania przeciwbólowego tramadolu wynosi od 1/6 do 1/10 analogicznego działania morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu w dawce jednorazowej produkt leczniczy Noax Uno jest niemal całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (powyżej 90% dawki).
Bezwzględna biodostępność jest niezależna od przyjętego pokarmu i wynosi ok. 70%. Różnica między ilością wchłoniętego oraz niezmetabolizowanego tramadolu wynika prawdopodobnie ze słabego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, który wynosi maksymalnie ok. 30%.
Tramadol wykazuje wysokie powinowactwo do tkanek (objętość dystrybucji wynosi 203±40 l). Około 20% wiąże się z białkami osocza.
Po doustnym podaniu produktu leczniczego Noax Uno w dawce jednorazowej 200 mg na czczo stężenie maksymalne (C_{max}) tramadolu w osoczu wynosiło 241±62 ng/ml, zaś wartość t_{max} – 6,0 godz..
Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. W mleku matki wykryto bardzo niewielkie stężenia tramadolu (0,1% podanej dawki) oraz jego O-demetylowej pochodnej (0,02% podanej dawki).
Niezależnie od drogi podania okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji wynosi ok. 6 godz. Wartość ta jest nieznacznie wydłużona u pacjentów w wieku powyżej 75 lat (ok. 1,4 razy).

W organizmie człowieka tramadol jest szeroko metabolizowany, głównie w wyniku N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynym czynnym farmakologicznie metabolitem jest O-demetylotramadol.

Istnieją znaczne różnice indywidualne stężenia poszczególnych metabolitów tramadolu. Do chwili obecnej oznaczono w moczu 11 metabolitów. Badania na zwierzętach wykazały, że działanie O-demetylotramadolu jest 2–4 razy silniejsze od związku macierzystego.
Okres półtrwania tego metabolitu, badany u 6 zdrowych ochotników, był zbliżony do okresu półtrwania tramadolu i wynosił średnio 7,9 godz. (zakres od 5,4 godz. do 9,6 godz.).
Hamowanie aktywności izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, odpowiedzialnych za metabolizm tramadolu, może wpływać na zmianę stężenia leku i jego czynnego metabolitu w osoczu. Do chwili obecnej nie zanotowano związanych z tym klinicznie istotnych interakcji.
Tramadol i jego metabolity są niemal całkowicie wydalane z moczem. W moczu wykryto 90% podanej dawki znakowanego radioaktywnie tramadolu. Okres półtrwania tramadolu może także być nieznacznie wydłużony w przypadku zaburzenia czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił dla tramadolu 13,3±4,9 godz., a dla O-demetylotramadolu – 18,5±9,4 godz.; w skrajnym przypadku wartości te wynosiły odpowiednio 22,3 godz. oraz 36 godz. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) okres półtrwania leku macierzystego i jego metabolitu wynosił odpowiednio 11,0±3,2 godz. oraz 16,9±3,0 godz.; w skrajnym przypadku wartości te wynosiły 19,5 godz. oraz 43,2 godz.
Produkt leczniczy Noax Uno wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie zalecanych dawek terapeutycznych. Związek między stężeniem w surowicy a działaniem przeciwbólowym leku jest zależny od dawki, ale charakteryzują go znaczne różnice osobnicze. Skuteczne przeciwbólowo stężenie tramadolu w surowicy wynosi zazwyczaj od 100 ng/ml do 300 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego tramadolu, niemniej donoszono o toksycznym działaniu dużych dawek leku na płód, wynikającym z wpływu toksycznego tramadolu na organizm matki.
U szczurów tramadol w dawkach większych lub równych 50 mg/kg mc. na dobę działał toksycznie u matek i zwiększał śmiertelność noworodków. U potomstwa występowało opóźnienie rozwoju w postaci zaburzeń kostnienia szkieletu i opóźnionego otwierania oczu i ujścia pochwy. Nie stwierdzono wpływu na płodność samców. Po podaniu samicom dawek tramadolu większych lub równych 50 mg/kg mc. na dobę następowało zmniejszenie liczby ciąż.
U ciężarnych królików obserwowano działanie toksyczne u matek oraz zaburzenia kostnienia u potomstwa po podaniu tramadolu w dawkach powyżej 125 mg/kg mc.W niektórych testach *in vitro* wykazano działanie mutagenne tramadolu, ale badania *in vivo* tego nie potwierdziły. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy tramadol może być uznany za lek niedziałający mutagennie.
Badania dotyczące działania rakotwórczego chlorowodorku tramadolu prowadzono na szczurach i myszach. Wyniki badań na szczurach nie wykazały działania rakotwórczego leku. W badaniach na myszach obserwowano u samców nieznamienną, zależną od dawki (począwszy od 15 mg/kg mc.) zwiększoną zapadalność na gruczolaka wątrobowokomórkowego, a u samic – znamienne i niezależne od dawki zwiększenie częstości występowania guzów płuc.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kollidon® SR (poliwinylowy octan, powidon, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna),
Guma ksantan,
Hydroksypropylofosforan diskrobiowy (E 1442) (Contramid®),
Olej roślinny uwodorniony (olej z nasion bawełny),
Magnezu stearynian,
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Butelki HDPE: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: blister PVC/PE/PCTFE/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium , zawierający 5 lub 10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub butelka HDPE zawierająca 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko zawierające 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH
Gewerbestrasse 18-20
Gewerbegebiet Klein-Engersdorf
A-2102 Bisamberg
Austria

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

12064

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

13.02.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO