

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noax, 50 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg chlorowodorku tramadolu.

Substancje pomocnicze: zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Dalsze informacje znajdują się w punkcie 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Okrągła, biała, dwuwklęsła tabletka, oznaczona „T” po jednej i „50” po drugiej stronie, z charakterystycznym aromatem mięty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka produktu Noax, podobnie jak innych leków przeciwbólowych, powinna być dostosowana w zależności od stopnia nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

Jeśli nie przepisano inaczej, produkt leczniczy Noax powinien być dawkowany w następujący sposób:

Dorośli i młodzież powyżej 12 lat

Podawanie doustne:

Ostry ból:

Dawka początkowa to 50–100 mg zależnie od nasilenia bólu. Następnie można podać kolejną dawkę 50 lub 100 mg, po 4 godzinach. Czas trwania leczenia należy dostosować do zapotrzebowania terapeutycznego. Nie należy przekraczać dawki dobowej 400 mg, z wyjątkiem szczególnych przypadków klinicznych.

Ból związany z chorobami przewlekłymi:

Stosować dawkę początkową 50 mg i następnie stopniowo zwiększać dawkę w zależności od nasilenia bólu. Po dawce początkowej można w razie konieczności zastosować dawkę 50–100 mg. Zalecenia dotyczące dawek należy traktować jako wskazówki. Należy zawsze podawać najmniejszą skuteczną

dawkę leku. Nie należy przekraczać dawki dobowej 400 mg, z wyjątkiem szczególnych przypadków klinicznych. Należy regularnie oceniać konieczność kontynuowania leczenia, jako że istnieją doniesienia o powstaniu uzależnienia na lek a także o występowaniu objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku podeszłym:

Można stosować zwykłą dawkę, należy jednak zaznaczyć, że u ochotników w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania fazy eliminacji tramadolu wydłużał się o 17% po podaniu doustnym. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub zwiększenie odstępu pomiędzy podaniem kolejnych dawek.

Zaburzenia czynności nerek/pacjenci dializowani

Czas wydalania tramadolu z organizmu może ulegać wydłużeniu. Należy stosować zwykłą dawkę początkową. U pacjentów z klirens kreatyniny < 30 ml/min należy zwiększyć odstępy pomiędzy dawkami do 12 godzin. Tramadol nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min).

Jako że tramadol jest wydalany z organizmu bardzo powoli poprzez hemodializę lub hemofiltrację, podanie leku po dializie dla utrzymania działania przeciwbólowego zwykle nie jest konieczne.

Zaburzenie czynności wątroby:

Czas wydalania tramadolu z organizmu może ulegać wydłużeniu. Należy stosować zwykłą dawkę początkową, lecz przy zaburzeniach czynności wątroby należy zwiększyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami do 12 godzin a w razie konieczności zmniejszyć dawkę. Tramadol nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci poniżej 12 lat:

Przeciwwskazany.

Tabletka rozpuszcza się szybko w ustach i można ją połykać z wodą lub bez. Można również rozpuścić tabletkę w pół szklanki wody, wymieszać i niezwłocznie wypić. Preparat przyjmuje się niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie wolno podawać produktu leczniczego pacjentom w stanie ostrego zatrucia lub po przedawkowaniu alkoholu, leków nasennych, środków przeciwbólowych oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy, opioidów lub leków psychotropowych.

Nie wolno podawać produktu leczniczego, jak i innych opioidowych środków przeciwbólowych, pacjentom przyjmującym inhibitory monoaminoooksydazy lub w okresie dwóch tygodni od przerywania ich przyjmowania. Nie wolno podawać w skojarzeniu z nalbufiną, buprenorfiną lub pentazocyną (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Noax jest przeciwwskazany w leczeniu zespołu odstawienia narkotyków.

Produkt leczniczy Noax jest przeciwwskazany u pacjentów z padaczką niedostatecznie wyrównaną farmakologicznie.

Nie należy stosować produktu leczniczego Noax podczas karmienia piersią, jeśli konieczne jest leczenie długotrwałe, tj. ponad 2–3 dni.

Nie należy stosować produktu leczniczego Noax u dzieci poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Produkt leczniczy Noax w dawkach terapeutycznych może powodować zespół odstawienny. Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach uzależnienia od leku lub nadużywania go. U pacjentów wykazujących tendencję do nadużywania leków lub do uzależnienia leczenie produktem Noax należy stosować przez krótki okres i pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Donoszono o wystąpieniu zespołu odstawiennego po przyjmowaniu dawek terapeutycznych z częstością 1/8 000. Doniesienia o przypadkach uzależnienia od produktu leczniczego lub nadużywania go są jeszcze rzadsze. Ponieważ istnieje potencjalna możliwość uzależnienia i występowania zespołu odstawiennego należy regularnie rozważać konieczność stosowania leku w danej sytuacji klinicznej. U pacjentów wykazujących tendencję do nadużywania leków lub uzależnienia produkt leczniczy Noax należy stosować przez krótki okres i pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Nie należy stosować produktu leczniczego Noax jako substytutu u pacjentów uzależnionych od opioidów. Mimo że lek jest agonistą opioidowym, nie łagodzi objawów odstawienia morfiny.

Nie zaleca się stosowania karbamazepiny ani spożywania alkoholu podczas podawania produktu leczniczego Noax.

Środki ostrożności:

Produkt leczniczy Noax należy stosować ostrożnie u pacjentów z urazami głowy, podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, zaburzeniem czynności wątroby lub nerek, obniżonym poziomem świadomości, tendencjami do zaburzeń drgawkowych, we wstrząsie.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek przy dawkach terapeutycznych, a ryzyko może wzrastać przy przekroczeniu zwykłej górnej granicy dawki dobowej. Pacjenci z padaczką poddającą się leczeniu oraz pacjenci z obniżonym progiem drgawkowym powinni być leczeni tramadolem jedynie w przypadku absolutnej konieczności. Skojarzenie tramadolu z lekami obniżającymi próg drgawkowy może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.5).

W zalecanych dawkach produkt leczniczy Noax nie powinien wpływać depresyjnie na czynność ośrodka oddechowego. Należy jednak zachować ostrożność przy podawaniu produktu leczniczego pacjentom z istniejącą depresją ośrodka oddechowego, nadmiernym wydzielaniem z oskrzeli lub w skojarzeniu z lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu zapalenia osierdzia w krótkim czasie po przyjęciu tramadolu, choć nie udowodniono zależności przyczynowo-skutkowej. W trakcie leczenia produktem leczniczym Noax należy obserwować pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zapalenia osierdzia.

Produkt zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny i dlatego może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest podawanie w skojarzeniu z następującymi lekami:

Pacjenci leczeni inhibitorami monoaminoooksydazy w ciągu 14 dni przed podaniem opioidu, petydyny doświadczały zagrażających życiu interakcji obejmujących ośrodkowy układ nerwowy oraz ośrodki oddychania i krążenia (ryzyko zespołu serotoninowego – patrz poniżej). Nie można wykluczyć podobnych

interakcji pomiędzy inhibitorami monoaminooksydazy (w tym selektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy A i B oraz linezolidem) a tramadolem.

Połączenie mieszanych agonistów/antagonistów (np. buprenorfiny, nalbufiny i pentazocyny) z tramadolem nie jest zalecane, ponieważ w takich warunkach istnieje teoretyczna możliwość osłabienia przeciwbólowego działania tramadolu jako „czystego” agonisty, co może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu w skojarzeniu z następującymi lekami:

Inne substancje czynne, będące inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylacja) i prawdopodobnie również metabolizm aktywnego, O-demetylowanego metabolitu. Nie zbadano znaczenia klinicznego takiej interakcji (patrz punkt 4.8).

Istnieją izolowane doniesienia o pojawieniu się zespołu serotoninowego u pacjentów, stosujących tramadol w dawkach terapeutycznych w połączeniu z innymi środkami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI). Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować: splątanie, niepokój, nadpobudliwość, gorączkę, nadmierne pocenie się, tachykardię, drżenie, ataksję, wyraźne wzmożenie odruchów, drgawki kloniczne mięśni, biegunkę i możliwość śpiączki. Odstawienie środka serotoninergicznego skutkuje szybką poprawą.

Podanie produktu leczniczego Noax w skojarzeniu z innymi lekami oddziałującymi na ośrodkowy układ nerwowy (w tym innymi pochodnymi opioidów, benzodiazepinami, barbituranami, innymi lekami przeciwlękowymi, nasennymi, przeciwdepresyjnymi o działaniu sedatywnym, przeciwhistaminowymi o działaniu sedatywnym, baklofenem i alkoholem) może wywołać efekt depresyjny na OUN, w tym depresję ośrodka oddechowego.

Podawanie w skojarzeniu z karbamazepiną znacznie obniża stężenie tramadolu w osoczu, w stopniu potencjalnie hamującym i skracającym działanie przeciwbólowe.

Tramadol może zwiększać tendencję selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (np. bupropion lub meflochina) do wywoływania drgawek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Istnieją pojedyncze doniesienia o interakcjach z antykoagulantami z grupy kumaryny, skutkujących podwyższeniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*international normalized ratio* – INR), dlatego zaleca się ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia tramadolem pacjentów przyjmujących antykoagulanty.

Działanie przeciwbólowe tramadolu wynika częściowo z hamowania wychwyty zwrotnego noradrenaliny i wzmożenia uwalniania serotonininy (5-HT). Badania wykazały, że podanie przed operacją lub po niej przeciwwymiotnego antagonisty 5-HT₃, ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie na tramadol, potrzebny do uśmierzenia bólu pooperacyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania tramadolu na zwierzętach wykazały, że bardzo duże dawki mają wpływ na rozwój narządów, kostnienie i umieralność noworodków. Tramadol przenika przez łożysko, jednak badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Nie ma wystarczających dowodów na

bezpieczeństwo stosowania tramadolu u kobiet ciężarnych, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Noax u kobiet w ciąży.

Tramadol podany przed lub podczas porodu nie ma wpływu na kurczliwość macicy.

Może zmieniać u noworodków częstość oddechu, co nie ma zwykle znaczenia klinicznego.

Długotrwałe stosowanie w ciąży może powodować zespół odstawienny u noworodków.

Karmienie piersią:

Tramadol i jego metabolity są wykrywane w małych ilościach w mleku kobiecym. Niemowlę przyjmuje ok. 0,1% dawki podawanej matce. Dlatego nie należy podawać produktu leczniczego Noax matkom karmiącym.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Noax może powodować senność. Ten efekt może być dodatkowo nasilony przez alkohol lub inne środki działające depresyjnie na OUN. Pacjenci powinni być uprzedzeni o zakazie prowadzenia samochodu i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, jeśli lek ma u nich takie działanie.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia możliwe działania niepożądane, uporządkowane według układów i częstości występowania.

Układ	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	- reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaksja.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	- zmiany łaknienia.
Zaburzenia psychiczne	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Wymienione zaburzenia mogą różnić się charakterem i nasileniem u poszczególnych pacjentów (patrz poniżej): - zmiany nastroju (np. podwyższenie nastroju, dysforia) - zmiany aktywności (np. podwyższenie, obniżenie) - zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów (np. zaburzenia procesu podejmowania decyzji, percepcji) - halucynacje - splątanie - zaburzenia snu - koszmary senne - uzależnienie (patrz poniżej)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	- zawroty głowy
	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	- ból głowy - senność

Układ	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	- drgawki przypominające padaczkę (patrz poniżej) - parestezja - drżenie - mimowolne skurcze mięśni - zaburzenia koordynacji
	Bardzo rzadko (w tym pojedyncze przypadki) ($< 1/10.000$)	- silne zawroty głowy
Zaburzenia oka	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	- niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	- zaburzenia regulacji krążenia (np. kołatania serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zapaść krążeniowa). Takie działanie może wystąpić szczególnie przy podaniu dożylnym i u pacjentów w stresie fizycznym.
	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	- bradykardia, podwyższenie ciśnienia krwi
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko (w tym pojedyncze przypadki) ($< 1/10.000$)	- uderzenia krwi z zaczerwienieniem skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko (w tym pojedyncze przypadki) ($< 1/10.000$)	- pogorszenie stanu przy astmie - depresja oddechowa (patrz poniżej)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często ($\geq 1/10$)	- nudności, wymioty
	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	- zaparcie, suchość w ustach
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	- odruch wymiotny, podrażnienie przewodu pokarmowego (uczucie ucisku na żołądek, wzdęcia)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko (w tym pojedyncze przypadki) ($< 1/10.000$)	- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (istnieją doniesienia o kilku izolowanych przypadkach)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	- nadmierne pocenie się
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	- reakcje skórne (np. pokrzywka, wysypka i świąd)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	- osłabienie mięśni szkieletowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	- zaburzenia oddawania moczu (trudności z oddawaniem lub utrzymywaniem moczu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	- zmęczenie

Po podaniu tramadolu mogą wystąpić działania niepożądane w sferze ludzkiej psychiki, różniące się charakterem i intensywnością (w zależności od osobowości i czasu podawania leku). Obejmują one zmiany nastroju (zwykle podwyższenie nastroju, czasem dysfориę), zmiany aktywności (zwykle podwyższenie, czasem obniżenie) i zmiany zdolności poznawczych i wrażliwości zmysłów (np.

zaburzenia procesu podejmowania decyzji, percepcji), halucynacje, splątanie, zaburzenia snu i koszmary senne.

Wydłużone podawanie produktu leczniczego Noax może prowadzić do uzależnienia (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić następujące reakcje na odstawienie, podobne do reakcji po odstawieniu opioidów: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierna aktywność ruchowa, drżenie i objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Drgawki przypominające padaczkę są rzadkie i występują najczęściej po podaniu dużych dawek tramadolu lub tramadolu w skojarzeniu z lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy lub same w sobie wywoływać drgawki pochodzenia mózgowego (np. leki przeciwdepresyjne lub przeciwpsychotyczne, patrz punkt 4.5).

Obserwowano również intensyfikację objawów astmy, lecz nie udowodniono bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego. Istnieją doniesienia o wystąpieniu depresji oddechowej. Depresja oddechowa może wystąpić po podaniu dawek znacznie przekraczających dawki zalecane lub w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków wpływających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5).

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Objawy przedawkowania są typowe dla opioidowych leków przeciwbólowych i obejmują zwężenie źrenicy, wymioty, hipotonię, zapaść krążeniową, sedację i śpiączkę, napady drgawek i depresję oddechową. Możliwe jest także wystąpienie niewydolności oddechowej.

Leczenie:

Należy zastosować standardy postępowania w stanach nagłych zagrożenia życia. Należy utrzymywać drożność dróg oddechowych (niebezpieczeństwo ciała obcego w drogach oddechowych) oraz utrzymywać czynność układu oddechowego i krążenia (w zależności od objawów). Należy opróżnić żołądek wywołując wymioty (jeśli pacjent jest przytomny – ze względu na ryzyko zadławienia) lub odessanie treści żołądkowej. W przypadku wystąpienia zaburzeń oddychania stosuje się antidotum – nalokson. W badaniach na zwierzętach nalokson nie wykazywał skuteczności w leczeniu drgawek. W takich przypadkach należy podać 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 produktem leczniczym Noax jest niecelowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Tramadol jest substancją przeciwbólową oddziałującą ośrodkowo. Jest nieselektywnym czystym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ z silniejszym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy, mogące przyczyniać się do działania przeciwbólowego, to hamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny i wzmocnienie wydzielania serotoniny.

Tramadol działa także przeciwwskazlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol nie wywołuje depresji oddechowej w szerokim zakresie dawkowania przy uśmierzaniu bólu. Oddziaływanie tramadolu na układ krążenia jest względnie małe. Siła działania przeciwbólowego tramadolu wynosi od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, tramadol jest niemal całkowicie wchłaniany. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi ok. 70% po pojedynczej dawce i wzrasta do ok. 90% w stanie stacjonarnym.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tramadolu młodym, zdrowym ochotnikom, stężenie w osoczu było wykrywalne w ciągu 15–45 minut ze średnim maksymalnym stężeniem w osoczu ($C_{\max}$) 280–308 ng/ml i czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu ($T_{\max}$) 1,6–2 godzin.

W szczególnym badaniu z porównaniem tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z kapsułkami o natychmiastowym uwalnianiu, podanie pojedynczej dawki 50 mg produktu leczniczego Noax młodym, zdrowym ochotnikom skutkowało średnią wartością AUC (powierzchnia pod krzywą stężenia we krwi w zależności od czasu) 1102 ± 357 ng x godz./ml, średnim $C_{\max}$ 141 ± 39 ng/ml i średnim $T_{\max}$ 1,5 godziny. Parametry dla produktu odniesienia wyniosły AUC 1008 ± 285 ng x godz./ml, $C_{\max}$ 139 ± 37 ng/ml i $T_{\max}$ 1,5 godziny. Przedziały ufności 90% wyniosły 94–110% dla $C_{\max}$ i 104–112% dla AUC.

Dystrybucja

Tramadol wiąże się z białkami osocza w ok. 20%. Wiązanie jest niezależne od stężenia leku w osoczu w obrębie stężeń terapeutycznych.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg i przez barierę łożyskową. Tramadol i jego metabolit, O-demetylotramadol, są wykrywane w bardzo małych ilościach w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% i 0,02% podanej dawki).

Tramadol wykazuje duże powinowactwo do tkanek z pozorną objętością dystrybucji 3–4 l/kg.

Metabolizm

Tramadol jest metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P450. Ulega biotransformacji do kilku metabolitów, głównie poprzez N- i O- demetylację. Forma O-demetylowana tramadolu jest, jak się wydaje, najbardziej aktywnym farmakologicznie metabolitem i wykazuje działanie łagodzące ból u gryzoni. Jest 2–4 razy bardziej aktywna niż tramadol.

Ludzie wydają procentowo więcej niezmienionego tramadolu niż zwierzęta, dlatego też uważa się, że udział tego metabolitu w działaniu przeciwbólowym może być mniejszy u ludzi niż u zwierząt. U ludzi stężenie tego metabolitu we krwi wynosi około 25% stężenia niezmienionego tramadolu.

Hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P450, CYP3A4 i CYP2D6, odpowiedzialnych za metabolizm tramadolu, może wpływać na zmianę stężenia tramadolu i jego czynnego metabolitu w osoczu. Znaczenie kliniczne takich interakcji jest nieznane.

Wydalanie

Okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) wynosił $6,0 \pm 1,5$ godzin u młodych, zdrowych ochotników. W odniesieniu do O-demetylotramadolu, $t_{1/2\beta}$ (6 zdrowych ochotników) wynosił 7,9 godzin (zakres 5,4 – 9,6 godzin).

Po podaniu ludziom znakowanego radioaktywnie C^{14} , ok. 90% zostało wydalone drogą nerkową, a pozostałe 10% z kałem.

Podczas badań ochotników w wieku do 75 lat właściwości farmakokinetyczne tramadolu zależały w nieznacznym stopniu od wieku. U ochotników powyżej 75 lat $t_{1/2\beta}$ wynosił $7,0 \pm 1,6$ godzin po podaniu doustnym.

Tramadol jest metabolizowany i wydalany drogą nerkową, okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) może się wydłużać przy zaburzeniach czynności wątroby lub nerek. Zwiększenie wartości $t_{1/2\beta}$ jest jednak względnie małe, jeśli przynajmniej jeden z tych narządów działa prawidłowo. U pacjentów z marskością wątroby $t_{1/2\beta}$ tramadolu wynosił średnio $13,3 \pm 4,9$ godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 5 ml/min) wynosił $11,0 \pm 3,2$ godziny.

Zależność właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (PK/PD)

Tramadol ma liniowy profil farmakokinetyczny w zakresie dawek terapeutycznych.

Stosunek PK/PD jest zależny od dawki, lecz różni się w obrębie szerokiego zakresu. Na ogół, stężenie 100–300 ng/ml w osoczu jest skuteczne.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa stosowania leku, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego tramadolu, niemniej donoszono o toksycznym działaniu dużych dawek leku na płód, wynikającym z toksycznego wpływu tramadolu na organizm matki. U szczurów tramadol w dawkach większych lub równych 50 mg/kg mc. na dobę działał toksycznie na organizm matki 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 królików obserwowano działanie toksyczne na organizm matki oraz zaburzenia kostnienia u potomstwa po podaniu tramadolu w dawkach powyżej 125 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Etyloceluloza,
kopowidon K28,

krzemionka koloidalna uwodniona,
mannitol
krospowidon (Typ A),
aspartam (E951),
aromat miętowo-korzenny E9911748 (olejki eteryczne mięty i gaulterii (wintergreen), eukaliptol,
wanilina, etylowanilina, pulegon, maltodekstryna i guma arabska),
magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowania: 10, 20, 30 lub 60 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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 17526

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 02.12.2010r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

02.12.2010r.