

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Poltram Retard 100, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Poltram Retard 150, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Poltram Retard 200, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Poltram Retard 100: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg chlorowodoru tramadolu (*Tramadoli hydrochloridum*).

Poltram Retard 150: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg chlorowodoru tramadolu (*Tramadoli hydrochloridum*).

Poltram Retard 200: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg chlorowodoru tramadolu (*Tramadoli hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Poltram Retard 100: tabletki o przedłużonym uwalnianiu, okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy białej.

Poltram Retard 150: tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podłużne, barwy białej.

Poltram Retard 200: tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podłużne, barwy białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle o średnim i dużym natężeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

Dorośli i dzieci powyżej 14 lat:

1 - 2 tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg co 12 godzin.

Należy przestrzegać zasady wyboru najniższej skutecznej dawki przeciwbólowej. Zwykle nie jest konieczna dawka większa niż 400 mg na dobę, w dawkach podzielonych.

W żadnym przypadku nie należy stosować leku dłużej niż to wynika ze wskazań klinicznych. W leczeniu bólu przewlekłego należy okresowo kontrolować stan pacjenta (jeśli to konieczne - z przerwami w leczeniu), aby móc ocenić czy leczenie należy kontynuować i w jakiej dawce podawać lek.

Lek należy popić niewielką ilością płynu; zażywać niezależnie od posiłków, najlepiej rano i wieczorem.

Tabletki połykać w całości, nie rozgryzać i nie kruszyć.

Dzieci

Poltram Retard nie jest wskazany dla dzieci poniżej 14 lat, o masie ciała mniejszej niż 50 kg.

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, dializowani lub z niewydolnością wątroby

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

Nie stosować leku dłużej niż wymaga tego stan pacjenta.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności, leczenie preparatem powinno być krótkotrwałe i pod ścisłą kontrolą lekarską. Jeżeli stan kliniczny tych pacjentów wymaga długotrwałego podawania preparatu, należy okresowo kontrolować ich stan, aby ocenić potrzebę dalszego leczenia i wielkość dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne opioidowe leki przeciwbólowe.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami przeciwbólowymi, nasennymi, przeciwbólowymi opioidowymi lub psychotropowymi.
- Jednoczesne stosowanie z inhibitorami MAO. Należy zachować 14 dniową przerwę między stosowaniem tramadolu i inhibitorów MAO.
- Stosowanie w leczeniu uzależnień od opioidów.
- Padaczka nieodpowiednio kontrolowana lekami.
- Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 14 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów:

- uzależnionych od opioidów;
- ze zwiększoną wrażliwością na opioidy;
- po urazach głowy;
- znajdujących się we wstrząsie;
- z zaburzeniami świadomości niewiadomego pochodzenia;
- z zaburzeniami oddechowymi lub zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego;
- z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

U niektórych pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach obserwowano drgawki. Ryzyko wystąpienia drgawek zwiększa się po przekroczeniu zalecanej dawki dobowej (400 mg), a także u pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz: pkt 4.5). U pacjentów z padaczką w wywiadzie lub u których występowały napady drgawek pochodzenia mózgowego, tramadol należy stosować tylko w wyjątkowych okolicznościach (jeżeli nie można zastosować innego leku lub innej metody uśmierzania bólu).

U pacjentów u których nie występowała wcześniej lekozależność, tramadol stosowany w dawkach terapeutycznych w krótkotrwałej terapii, w minimalnym stopniu stwarza zagrożenie wystąpienia objawów lekozależności psychicznej i fizycznej. U tych pacjentów nie obserwowano również występowania tolerancji. U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności oraz u pacjentów, u których terapia jest długotrwała, leczenie preparatem powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ze względu na możliwość wystąpienia powyższych działań niepożądanych powinno się wykonywać regularną kliniczną ocenę dotyczącą konieczności kontynuowania terapii tramadolem.

Tramadolu nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów, ponieważ nie usuwa objawów występujących po odstawieniu morfiny, chociaż jest agonistą receptorów opioidowych.

U pacjentów z niewydolnością wątroby i(lub) nerek długotrwale leczonych tramadolem, wskazane jest kontrolowanie stężenia leku w osoczu.

W trakcie leczenia nie należy pić alkoholu.

W 1 badaniu z zastosowaniem podtlenku azotu i tramadolu w anestezji (z przerywanym podawaniem enfluranu), tramadol zwiększał ryzyko wybudzenia w trakcie operacji. Dlatego jego zastosowanie w przypadku lekkiego znieczulenia ogólnego nie jest wskazane.

W 2 badaniach z zastosowaniem tramadolu z izofluranem (podawanie ciągłe) w anestezji wykazano znaczne zmniejszenie głębokości znieczulenia lub wybudzenie w czasie operacji. Zgodnie z najnowszą praktyką, po podaniu silnego środka znieczulającego (wziewny lub dożylny), tramadol może być stosowany podczas operacji w ten sam sposób jak inne rutynowo stosowane leki przeciwbólowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotonergicznych, takich jak inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mirtazapina, może spowodować serotoninową toksyczność. Rozpoznanie zespołu serotoninowego jest prawdopodobne, jeżeli zaobserwowano u pacjenta jeden z poniższych zespołów objawów:

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

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

Inne leki działające na ośrodek

Podczas jednoczesnego stosowania innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkoholu), mogą nasilać się objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz pkt 4.8).

Inhibitory lub induktory enzymów wątrobowych

Wyniki badań farmakodynamicznych wykazały, że w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitor enzymów wątrobowych) nie zachodzą istotne kliniczne interakcje między tymi lekami. Natomiast jednoczesne lub wcześniejsze podanie karbamazepiny (induktor enzymów wątrobowych) zmniejsza działanie przeciwbólowe i czas działania przeciwbólowego tramadolu.

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

Pochodne kumaryny

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryna) ze względu na ryzyko wydłużenia czasu protrombinowego i wystąpienia wybroczyn na skórze u niektórych pacjentów.

Inhibitory CYP3A4

Inne leki, z grupy CYP3A4, tj. ketokonazol i erytromycyna mogą spowolnić metabolizm tramadolu (N-demetylację) oraz aktywnego metabolitu (po O-demetylacji). Brak badań dotyczących znaczenia klinicznego tych interakcji (patrz pkt 4.8).

Sole litu

Teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia interakcji tramadolu z solami litu. Jednakże nie było doniesień o wystąpieniu takiej interakcji.

Chinidyna

W badaniu na 12 zdrowych ochotnikach wykazano, że chinidyna powoduje 25% zwiększenie C_{max} i AUC tramadolu (t_{max} pozostało nie zmienione). Ponieważ wzrost C_{max} i AUC występował w zakresie terapeutycznym tramadolu, dostosowanie dawek nie jest wymagane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Tramadol przenika przez barierę łożyska. Badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki tramadolu wpływają na rozwój narządów, proces kostnienia i umieralność noworodków. Nie wykazano natomiast działania teratogennego. Brak dowodów co do bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży dlatego nie powinien on być u nich stosowany.

Laktacja

W trakcie laktacji jedynie około 0,1% dawki leku przyjętej przez matkę przenika do mleka. Tramadol nie jest zalecany w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet w zalecanych dawkach, produkt może wpływać na reakcje psychomotoryczne w stopniu zaburzającym zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego leczenia innymi lekami psychotropowymi. Nie należy prowadzić pojazdów oraz obsługiwać maszyn podczas stosowania produktu.

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych),

Najczęściej występującymi objawami (u ponad 10% pacjentów) były nudności i zawroty głowy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk naczynioruchowy) oraz wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: omamy, dezorientacja, zaburzenia snu i koszmary senne.

Zaburzenia psychiczne były zmienne pod względem nasilenia i objawów; zależnie od osobowości pacjenta i czasu podawania leku mogą to być np. zaburzenia nastroju (zazwyczaj podniecenie, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie), nadmierne zmęczenie, oraz zmiany w zdolnościach do percepcji poznawczej i zmysłowej (np. zachowania decyzyjne, zaburzenia postrzegania). Może wystąpić uzależnienie.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, bóle głowy, senność

Rzadko: zmiany łaknienia, parestezje, drżenie, depresja oddechowa, drgawki pochodzenia mózgowego.

Zaburzenia oka

Rzadko: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: działania niepożądane ze strony układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zapasć naczyniowo-sercowa) szczególnie po podaniu dożylnym oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

Rzadko: bradykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

W czasie leczenia tramadolem opisywano również zaostrzenie przebiegu astmy oskrzelowej, jednak związku przyczynowego nie ustalono.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej

Niezbyt często: odbijania, podrażnienie przewodu pokarmowego (np. uczucie pełności w jamie brzusznej, ucisk w żołądku).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W pojedynczych przypadkach występowało po podaniu tramadolu podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierna potliwość

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie siły mięśni szkieletowych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zaburzenia mikcji (zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Po nagłym odstawieniu mogą wystąpić objawy podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów: pobudzenie, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, hiperkineza, drżenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Inne działania niepożądane, które w rzadkich przypadkach występowały po odstawieniu tramadolu to: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, dzwonienie w uszach i inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Objawy zatrucia tramadolem są podobne do objawów zatrucia innymi analgetykami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Należą do nich: zwężenie źrenic, wymioty, niewydolność krążenia,

zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, depresja oddechowa, aż do zatrzymania oddechu i zahamowanie perystaltyki.

Leczenie objawów przedawkowania

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (możliwość aspiracji treści żołądkowej) a w zależności od objawów, kontrolować oddech i czynność serca. W przypadku zatrucia doustnego należy sprowokować wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka. Odrutką w przypadku depresji oddechowej jest nalokson. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam.

Eliminacja tramadolu poprzez hemodializę lub hemofiltrację jest znikoma, dlatego nie są zalecane jako jedyne metody stosowane w razie zatrucia tym lekiem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; opioidy.

Kod ATC: N02A X02

Tramadol jest analgetykiem o działaniu ośrodkowym. Jest to nioselektywny, czysty agonista receptorów opioidowych μ , δ , κ , o wyższym powinowactwie do receptorów μ . Inne mechanizmy mogące nasilać jego działanie przeciwbólowe to zahamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz wspomaganie uwalniania serotoniny. W przeciwieństwie do morfiny tramadol nie wywiera depresyjnego wpływu na układ oddechowy. Nie zaburza on również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Czas działania wynosi 4 - 8 godzin. Przy podaniu dożylnym potencjał tramadolu jest określany na 1/10 do 1/6 potencjału morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym podaniu doustnym wchłania się ponad 90% podanej dawki tramadolu. Średnia całkowita biodostępność po podaniu pojedynczej dawki wynosi około 70% i zwiększa się do około 90% w stanie równowagi.

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

Po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 100 mg maksymalne stężenie C_{max} 141 ± 40 ng/ml występuje po 4,9 godz., natomiast po podaniu tabletek w dawce 200 mg C_{max} 260 ± 62 ng/ml występuje po 4,8 godz.

Tramadol jest metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P450. Ulega przekształceniu do kilku metabolitów, głównie przez N- i O-demetylację. O-desmetyltramadol jest najbardziej aktywnym farmakologicznie metabolitem, wykazującym działanie przeciwbólowe u gryzoni. U ludzi stężenie tego metabolitu wynosi 25% wartości stężenia niezmienionego tramadolu.

Okres półtrwania tego metabolitu (badania na 6 zdrowych ochotnikach) wynosi średnio 7,9 godzin (5,4 do 9,6 godzin) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Tramadol przenika przez barierę krew - mózg oraz przez barierę łożyska. Znikome ilości leku oraz jego O-demetylowej pochodnej można wykryć w mleku matek (odpowiednio: 0,1% i 0,02% podanej dawki).

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalone przez nerki. Po podaniu tramadolu znakowanego radioaktywnym izotopem ^{14}C , przez nerki wydala się 90% radioaktywności podanej dawki, natomiast pozostałe 10% z kałem. Ponieważ tramadol jest eliminowany zarówno na drodze metabolicznej jak i nerkowej, okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) może się wydłużyć u

pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji tramadolu wynosił $13,3 \pm 4,9$ godz., a O-desmetyltramadolu $18,5 \pm 9,4$ godz. W skrajnych przypadkach okres ten wynosił odpowiednio 22,3 i 36 godzin. W niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) analogiczne wartości wynosiły $11 \pm 3,2$ godz. i $16,9 \pm 3$ godz., a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 godz. i 43,2 godz.

Profil farmakokinetyczny tramadolu, w zakresie dawek terapeutycznych jest liniowy. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) wynosi $6 \pm 1,5$ godz. u osób młodych. Farmakokinetyka tramadolu wykazuje niewielkie różnicowanie u pacjentów do 75 lat. U pacjentów powyżej 75 lat $t_{1/2\beta}$ wynosił $7,0 \pm 1,5$ godz. po podaniu doustnym.

Skuteczność przeciwbólowa jest zależna od zastosowanej dawki i jest związana ze stężeniem leku w surowicy. Występują jednak znaczne różnice osobnicze. Zazwyczaj wystarczające działanie przeciwbólowe jest osiągane przy stężeniach 100 - 300 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności ostrej i przewlekłej (gryzonie i psy) tramadol podawany w dawkach 10-krotnie wyższych niż zwykle stosowane u ludzi wykazywał działanie hepatotoksyczne.

Objawy zatrucia były typowe jak dla opioidów: niepokój, ataksja, wymioty, drżenie, duszność i drgawki.

Podawanie tramadolu gryzoniom w dawkach odpowiadających stosowanym u człowieka lub większych przez okres całego życia tych zwierząt, nie powodowało działania karcynogennego ani mutagennego (*in vitro* i *in vivo*).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC zawierające 10, 30 lub 50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (1, 3 lub 5 blisterów po 10 tabletek) wraz z ulotką w pudełku tekturowym.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Poltram Retard 100: Pozwolenie Nr 9676
Poltram Retard 150: Pozwolenie Nr 9677
Poltram Retard 200: Pozwolenie Nr 9678

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.12.2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO