

MRO
2010-04-15

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tramal Retard 200, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu Tramal Retard 200 zawiera 200 mg *Tramadoli hydrochloridum* (chlorowodoru tramadolu).

Substancje pomocnicze: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2,5 mg jednowodzianu laktozy.

Pełna lista substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Okrągłe, dwuwypukłe, lekko brązowawe z odcieniem pomarańczowym tabletki powlekane, z wytłoczonym logo wytwórcy z jednej strony i T3 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 powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości bólowych oraz osobniczej wrażliwości pacjenta.

Jeśli lekarz nie zaleci inaczej, Tramal Retard 200 należy stosować jak niżej:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat życia:

Początkowo stosuje się 100 mg chlorowodoru tramadolu (1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu Tramal Retard 100) dwa razy na dobę, co 12 godzin, rano i wieczorem. W przypadku niewystarczającego działania przeciwbólowego zwiększa się dawkę tramadolu stosując 150 mg chlorowodoru tramadolu (1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu Tramal Retard 150) 2 razy na dobę lub 200 mg chlorowodoru tramadolu (Tramal Retard 200) dwa razy na dobę.

Tabletkę należy przyjąć w całości, nie należy jej dzielić ani rozgryzać; popić wystarczającą ilością płynu, stosować niezależnie od posiłku.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie należy stosować dawki większej niż 400 mg chlorowodoru tramadolu na dobę, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi. W leczeniu bólu w chorobach nowotworowych i silnego bólu pooperacyjnego zwiększenie dawki dobowej tramadolu może być konieczne.

Nie należy stosować tramadolu dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności długotrwałego leczenia przeciwbólowego ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, należy uważnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (przerywając na pewien czas podawanie leku, jeśli to konieczne), aby móc ocenić czy, i w jakiej dawce leczenie powinno być kontynuowane.

Dzieci poniżej 12 lat życia:

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat życia.

Pacjenci w wieku podeszłym

Modyfikowanie dawkowania nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat, u których nie występują objawy niewydolności wątroby lub nerek. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych eliminacja leku może być przedłużona. Dlatego też należy wydłużyć odstęp pomiędzy dawkami.

Pacjenci z niewydolnością nerek/dializowani, niewydolnością wątroby:

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby nie zaleca się stosowania tramadolu.

W stanach umiarkowanej niewydolności tych narządów należy wydłużyć odstępy między dawkami.

4.3 Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na tramadol, inne opioidowe leki przeciwbólowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, w tym opioidami lub lekami psychotropowymi,
- u pacjentów, którzy zażywają lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie zażywali inhibitory MAO (patrz punkt 4.5),
- padaczka nie poddająca się leczeniu,
- leczenie uzależnienia od opioidów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tramadol 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 preparatu u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na leki opioidowe. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zahamowaną czynnością ośrodka oddechowego, jednocześnie stosujących leki hamujące czynność CUN (patrz 4.5) lub w przypadku stosowania dawek większych niż zalecana (patrz 4.9), ponieważ w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości zahamowania oddychania.

U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobową 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 może powodować uzależnienie w rzadkich przypadkach. Podczas długotrwałego stosowania może rozwijać się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie 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.

Ten produkt leczniczy 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.

Podczas leczenia tramadolem nie należy pić alkoholu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tramadolu nie należy stosować z inhibitorami MAO oraz w okresie 14 dni po ich odstawieniu ze

względem na ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń czynności układu nerwowego i oddechowego (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 tramadolu.

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą ulec nasileniu w razie jednoczesnego stosowania innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz alkoholu (patrz punkt 4.8).

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

Równoczesne stosowanie tramadolu z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) jest niewskazane ze względu na teoretyczną możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

Tramadol może wywoływać drgawki a także zwiększać siłę działania inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych oraz innych leków obniżających próg drgawkowy.

W pojedynczych przypadkach opisywano wystąpienie zespołu serotoninowego po stosowaniu tramadolu jednocześnie z innymi lekami serotonergicznymi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory MAO. Objawami zespołu serotoninowego mogą być np. splątanie, pobudzenie, gorączka, nadmierne pocenie, niezdolność, wzmożenie odruchów, drgawki kloniczne mięśni, biegunka. Odstawienie leku serotonergicznego zwykle powoduje szybką poprawę. Zastosowanie leczenia farmakologicznego zależy od rodzaju i ciężkości 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-HT₃ ondansetron.

4.6 Ciąża i laktacja

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ tramadolu stosowanego w bardzo dużych dawkach na rozwój narządów, kostnienie i śmiertelność noworodków. Nie obserwowano działania teratogennego. Tramadol przenika przez barierę łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone. Z tego powodu tramadol nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Podawany w okresie przed- i okołoporodowym tramadol 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 odstawienego u noworodka.

W okresie karmienia piersią około 0,1% dawki przyjętej przez matkę przenika do pokarmu. Z tego względu nie stosować tramadolu długotrwale w okresie karmienia piersią. Przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne w przypadku jednorazowego podania leku.

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

Nawet w zalecanych dawkach tramadol może powodować objawy jak senność, zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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.

Określenia częstości występowania działań niepożądanych podano jak niżej:

bardzo często $\geq 1/10$

często $\geq 1/100$ do $1/10$

niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia serca i naczyniowe:

niezbyt często: zaburzenia czynności układu krążenia (kołatanie serca, tachykardia, hipotonia ortostatyczna i zapaść sercowo-naczyniowa);

Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym.

rzadko: bradykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego;

Zaburzenia układu nerwowego:

bardzo często: zawroty głowy;

często: bóle głowy, senność;

rzadko: zmiany apetytu, parestezje, drżenia, zahamowanie oddychania, drgawki typu padaczki, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia;

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.

Drgawki typu padaczki występowały głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu oraz jednocześnie produktów leczniczych, mogących obniżyć próg drgawkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).
częstość nieznana: zaburzenia mowy;

Zaburzenia psychiczne:

rzadko: omamy, dezorientacja, zaburzenia snu, niepokój i koszmary senne;

Po zastosowaniu tramadolu 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). Lek może wywołać uzależnienie.

Zaburzenia oka:

rzadko: nieostre widzenie;

częstość nieznana: rozszerzenie źrenic;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

rzadko: duszność;

Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej w czasie leczenia tramadolem, jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami.

Zaburzenia żołądka i jelit:

bardzo często: nudności;

często: wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej;

niezbýt często: odruchy wymiotne, podrażnienie żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

często: pocenie się;

niezbýt 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 (trudności w oddawaniu moczu, objawy dyzuryczne i zatrzymanie moczu);

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

często: uczucie zmęczenia;

rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk naczyniowo-nerwowy) i anafilaksja; objawy odstawiennne, podobne do obserwowanych po odstawieniu opioidów, jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Do innych, bardzo rzadko opisywanych objawów odstawiennych należą: napady paniki, nasilony niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego

(jak splątanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Objawy zatrucia tramadolem są podobne do objawów zatrucia innymi ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi (opiodami). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, zahamowanie oddychania aż do zatrzymania oddechu.

Leczenie objawów zatrucia

Chorego należy umieścić w oddziale intensywnej opieki medycznej.

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz, w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i układ krążenia.

Odrutką 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 przypadku zatrucia formami doustnymi rekomenduje się zastosowanie dekontaminacji żołądka i jelit za pomocą węgla aktywowanego lub poprzez płukanie żołądka, lecz jedynie w ciągu 2 godzin po zażyciu tramadolu. Dekontaminacja żołądka i jelit po upływie 2 godzin może być uzasadniona 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 jedyne leczenie w przypadkach ostrych zatruc tramadolem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Tramadol należy do opiodowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Określa się go jako czystego, nieselektywnego agonistę receptorów opiodowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego, to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa również przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny tramadol stosowany w zalecanych dawkach nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym wchłania się więcej niż 90% dawki tramadolu o przedłużonym uwalnianiu. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi w przybliżeniu 70%, niezależnie od jednocześnie przyjętego posiłku. Różnica pomiędzy wchłoniętym a dostępnym, nie zmetabolizowanym tramadolem jest prawdopodobnie konsekwencją małego efektu pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

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

Po podaniu 100 mg tramadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenie w surowicy krwi $C_{\max}$ wyniosło 141 ± 40 ng/ml i osiągnięte było po 4,9 godzinach. Po podaniu 200 mg tramadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu $C_{\max}$ wyniosło 260 ± 62 ng/ml i osiągnięte było po 4,8 godzinach.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Bardzo niewielkie jego ilości oraz metabolitu po O-demetylacji stwierdzono w pokarmie 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 wydalone przez nerki.

Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% dawki. U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania może ulec niewielkiemu wydłużeniu.

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania wynosi $13,3 \pm 4,9$ godziny (dla tramadolu) oraz $18,5 \pm 9,4$ 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 $11 \pm 3,2$ godziny oraz dla O-demetylotramadolu $16,9 \pm 3$ 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 zależy od 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 bez żadnych działań niepożądanych dawki doustne odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., a psy także dawki doodbytnicze 20 mg/kg mc.

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 pozostawała niezaburzona. Po podaniu większych dawek (pow. 50 mg/kg mc./dobę) u samic występowało zmniejszenie płodności i zmniejszenie liczby ciąży. 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 chlorowodoru tramadolu u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak jakiegokolwiek związku między podawaniem tramadolu a częstotliwością występowania nowotworów.

W badaniach na myszach zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalność na gruczolaki z komórek wątrobowych (zależne od dawki, nieznacznie statystycznie zwiększenie, począwszy od dawki 15 mg/kg mc.) oraz zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic (znacznie statystycznie, ale niezależne od dawki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: 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), żelaza tlenek brązowy (E 172), lak żółcieni chinolinowej (E 104).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności 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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Młodość 15

Brak szczególnych wymagań.

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

GRÜNENTHAL GmbH

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen

Niemcy

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

Pozwolenie nr 7864

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

2.10.2003/16.06.2008

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

2010 -05- 17

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15