

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 tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*).

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

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

Dawkowanie

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 młodzież w wieku powyżej 14 lat:

Zwykle stosowaną dawką początkową jest 50 - 100 mg tramadolu chlorowodorku dwa 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. 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 produktu 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 produkt.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Poltram Retard u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 14 lat, o masie ciała mniejszej niż 50 kg jest przeciwwskazane.

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 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 (patrz też punkt 4.4). W stanach ciężkiej niewydolności nerek i (lub) ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie produktu leczniczego Poltram Retard nie jest zalecane.

Tramadolu nie należy pod żadnym pozorem stosować dłużej niż to jest bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli wymagane jest wielokrotne lub długotrwałe podawanie tramadolu ze względu na charakter i nasilenie choroby, należy wówczas prowadzić staranne i regularne monitorowanie pacjenta (wraz z przerwami w leczeniu, jeśli będzie to możliwe), aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności, leczenie produktem powinno być krótkotrwałe i pod ścisłą kontrolą lekarską.

Sposób podawania

Tabletki połykać w całości, nie rozgryzać i nie kruszyć.

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

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, w tym opioidowymi, lekami nasennymi 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.

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego - stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Jeśli jednocześnie przyjmowanie innych leków o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Zazwyczaj odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

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 jednocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 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).

Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu tramadolu.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i lekozależności oraz u pacjentów, u których leczenie jest długotrwałe, leczenie produktem powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarza (patrz też punkt 4.2).

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 długotrwałe leczonych tramadolem, wskazane jest kontrolowanie stężenia leku w osoczu.

W trakcie leczenia nie należy pić alkoholu.

W 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 dwóch 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 (wziwny lub dożylny), tramadol

może być stosowany podczas operacji w ten sam sposób jak inne rutynowo stosowane leki przeciwbólowe.

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością i (lub) toksyczności opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem. Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

| Populacja | Częstość występowania, % |
|-----------------------|--------------------------|
| Afrykańska (etiopska) | 29% |
| Afroamerykańska | 3,4% do 6,5% |
| Azjatycka | 1,2% do 2% |
| Kaukaska | 3,6% do 6,5% |
| Grecka | 6,0% |
| Węgierska | 1,9% |
| Północnoeuropejska | 1% do 2% |

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów.

Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przy jednoczesnym stosowaniu 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).

Jednoczesne terapeutyczne zastosowanie tramadolu i innych leków serotoninerгіcznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Inne leki działające na OUN

Podczas jednoczesnego stosowania innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkoholu), mogą nasilać się działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 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

Jednoczesne 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 inhibitorów 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 punkt 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 niezmienione). 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.

Karmienie piersią

U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

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 obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w przypadku

jednoczesnego leczenia innymi lekami psychotropowymi. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn podczas stosowania produktu.

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (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.

Częstość nieznana: zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka

Rzadko: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

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

Rzadko: bradykardia, wzrost ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Nieznana: czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W pojedynczych przypadkach występowało po podaniu tramadolu zwiększenie 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.

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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.

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

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. Odtrutką 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: N02AX02

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 tramadolu 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.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów pediatrycznych: od noworodków do młodzieży w wieku 17 lat badano wpływ podawania doustnego i pozajelitowego tramadolu. Wskazania do leczenia bólu obejmowały ból po zabiegu chirurgicznym (głównie jamy brzusznej), ból po chirurgicznym usunięciu zębów, ból z powodu złamań, oparzeń i urazów oraz innych bolesnych stanów, które mogą wymagać leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

Po podaniu dawek jednorazowych do 2 mg/kg mc. lub po podaniu dawek wielokrotnych do 8 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 400 mg na dobę) wykazano większą skuteczność tramadolu niż placebo, większą lub równą skuteczność w porównaniu do paracetamolu, nalbufenu, petydyny lub mniejszych dawek morfiny.

Profil bezpieczeństwa tramadolu u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia był podobny (patrz punkt 4.2).

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-demetyltramadol jest najbardziej aktywnym farmakologicznie metabolitem, wykazującym działanie przeciwbólowe u gryzoni. U ludzi stężenie tego metabolitu wynosi 25% wartości stężenia niezmienionego tramadolu.

Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie 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% 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-demetyltramadolu $18,5 \pm 9,4$ 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 zróżnicowanie 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.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu po podaniu doustnym dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych pacjentom w wieku od 1 roku życia do 16 lat była generalnie zbliżona do farmakokinetyki u dorosłych przy dostosowaniu dawki do masy ciała, przy czym wyższa zmienność osobnicza była obserwowana u dzieci w wieku 8 lat i młodszych.

U dzieci poniżej 1 roku życia farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu była badana, jednak nie została w pełni określona. Informacje z badań obejmujących tę grupę wiekową wskazują, że szybkość tworzenia O-demetylotramadolu przez CYP2D6 wzrasta u noworodków w sposób ciągły i zakłada się, że u dzieci w wieku około 1 roku życia aktywność CYP2D6 osiąga poziom jak u osób dorosłych.

Ponadto nie w pełni ukształtowane układy glukuronidacji i niedojrzała czynność nerek mogą spowalniać tempo eliminacji i powodować gromadzenie się O-demetylotramadolu u dzieci poniżej 1 roku życia.

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 Aluminium/PVC zawierające 10, 30 lub 50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu wraz z ulotką w pudełku tekturowym.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.12.2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO