

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adamon SR 50, 50 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu  
Adamon SR 100, 100 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu  
Adamon SR 150, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu  
Adamon SR 200, 200 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg, 100 mg, 150 mg lub 200 mg tramadolu chlorowodoru (*Tramadoli hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu.

Kapsułka o mocy 50 mg jest barwy ciemnozielonej, z nadrukiem T50SR  
Kapsułka o mocy 100 mg jest barwy białej, z nadrukiem T100SR  
Kapsułka o mocy 150 mg jest barwy ciemnozielonej, z nadrukiem T150SR  
Kapsułka o mocy 200 mg jest barwy żółtej, z nadrukiem T200SR.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Adamon SR stosowany jest w leczeniu bólu o średnim i dużym nasileniu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Adamon SR podaje się doustnie, dwa razy na dobę, niezależnie od posiłków. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą.

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

#### *Dorośli*

Dawka początkowa produktu leczniczego Adamon SR zwykle wynosi 50-100 mg dwa razy na dobę, podawana rano i wieczorem. W zależności od nasilenia bólu dawkę można zwiększyć do 150-200 mg dwa razy na dobę.

Jeżeli konieczne jest długotrwałe leczenie tramadolem ze względu na rodzaj i nasilenie choroby, pacjent powinien być dokładnie i uważnie monitorowany (w razie potrzeby z przerwami w leczeniu), w celu ustalenia ewentualnych zmian dawkowania w przypadku dalszego leczenia.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 400 mg.

#### *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. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Adamon SR (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami połykania*

W przypadku pacjentów mających trudności w przełykaniu, można ostrożnie otworzyć kapsułkę produktu leczniczego Adamon SR i wysypać zawartość (granulki) na łyżeczkę. Następnie należy umieścić łyżeczkę z zawartością w ustach i połknąć granulki, popijając produkt odpowiednią ilością wody. Granulek nie należy żuć ani rozgryzać.

#### *Dzieci i młodzież*

Młodzież w wieku powyżej 12 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: produkt Adamon SR nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Adamon SR:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- ostre zatrucie lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym, opioidami, lekami psychotropowymi lub alkoholem
- równoczesne stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOI) oraz okres 2 tygodni po ich odstawieniu
- równoczesne leczenie uzależnienia od opioidów. Produktu leczniczego Adamon SR nie należy stosować w leczeniu zespołu abstynencyjnego po odstawieniu narkotyków
- niekontrolowana padaczka.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Ostrzeżenia:**

Może rozwinąć się tolerancja oraz psychiczne i fizyczne uzależnienie, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu produktu leczniczego Adamon SR.

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

U pacjentów z tendencją do nadużywania leków i uzależnień, leczenie należy prowadzić z przerwami oraz pod ścisłą kontrolą lekarza. W rzadkich przypadkach po leczeniu dawkami terapeutycznymi tramadolu, obserwowano wystąpienie objawów z odstawienia.

Adamon SR nie jest właściwym produktem leczniczym do stosowania u pacjentów uzależnionych od opioidów. Pomimo tego, że jest agonistą receptorów opioidowych, nie zmniejsza objawów odstawienia morfiny.

W niektórych przypadkach zgłaszano pojawienie się drgawek po zastosowaniu terapeutycznych dawek tramadolu (ryzyko wystąpienia drgawek wzrasta w przypadku stosowania dużych dawek). Pacjenci

chorzy na padaczkę bądź pacjenci ze skłonnością do drgawek powinni stosować tramadol jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności.

Ryzyko wystąpienia drgawek może wzrastać u pacjentów stosujących tramadol oraz inne leki powodujące obniżenie progu drgawkowego (patrz punkt 4.5).

Nie należy pić alkoholu podczas leczenia tramadolem.

#### *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 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 uśmierzenia 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.

#### **Środki ostrożności:**

Produkt leczniczy Adamon SR należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami świadomości o nieznannej etiologii, z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek, ze schorzeniami związanymi z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (urazy głowy, choroba mózgu), z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu oddechowego i czynności oddechowej lub u pacjentów we wstrząsie bądź z ryzykiem wystąpienia drgawek.

W zalecanych dawkach terapeutycznych produkt leczniczy Adamon SR nie powoduje zaburzeń oddychania. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddychania lub nadmierną ilością wydzieliny oskrzelowej w drogach oddechowych, a także równocześnie stosujących leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ u tych pacjentów produkt może spowodować zahamowanie oddechu.

Ryzyko jednoczesnego stosowania leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków  
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Adamon SR i leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków może skutkować uspokojeniem, depresją oddechową, śpiączką i zgonem. Z powodu takiego ryzyka jednoczesne stosowanie z lekami uspokajającymi powinno być zastrzeżone tylko dla pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe. W przypadku podjęcia decyzji o stosowaniu produktu Adamon SR z lekami uspokajającymi, należy stosować najniższą skuteczną dawkę i okres leczenia powinien być tak krótki jak to możliwe. Pacjenta należy dokładnie obserwować w zakresie objawów zaburzeń oddechowych i uspokojenia. W związku z tym zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia powyższych objawów (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### *Leki obniżające próg drgawkowy*

Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i inne leki obniżające próg drgawkowy (takie jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol) (patrz punkt 4.4).

##### *Leki serotoninerгіczne*

Terapeutyczne zastosowanie jednocześnie tramadolu i leków serotoninerгіcznych, 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 toksyczość. 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 serotoninerгіcznych zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

##### *Inhibitory MAO (patrz też punkt 4.3)*

U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy i przez 2 tygodnie od ich odstawienia, podawanie opioidu powodowało groźne dla życia interakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz ośrodka oddechowego i układu krążenia. Nie można wykluczyć wystąpienia podobnych interakcji w przypadku stosowania inhibitorów MAO z tramadolem.

##### *Leki uspokajające takie jak beznodiazepiny lub podobne leki i inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)*

Z powodu addytywnego wpływu depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi takimi jak benzodiazepiny lub podobnymi lekami, zwiększa ryzyko wystąpienia uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Dawka i okres jednoczesnego leczenia powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

##### *Inne leki działające na OUN, alkohol*

Jednoczesne podawanie tramadolu z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy lub alkoholem może spowodować wzajemne nasilenie działania.

### *Karbamazepina*

Stosowanie produktu Adamon SR równocześnie z karbamazepiną powoduje znaczne obniżenie stężenia tramadolu w surowicy, co może wpływać na osłabienie skuteczności i skrócenie czasu działania przeciwbólowego.

### *Rytonawir*

Równoczesne stosowanie rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia tramadolu w surowicy i w konsekwencji wystąpienie jego działania toksycznego.

### *Digoksyna*

Podczas równoczesnego podawania digoksyny i tramadolu, rzadko obserwowano wystąpienie działań niepożądanych digoksyny.

### *Cymetydyna*

Zmiany stężenia tramadolu w surowicy obserwowane po równoczesnym zastosowaniu z cymetydyną były klinicznie nieistotne i nie stwarzały konieczności zmiany dawkowania produktu Adamon SR.

### *Inhibitory CYP3A4*

Leki blokujące izoenzym CYP3A4 (np. ketokonazol, erytromycyna) mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i jego aktywnego metabolitu O-demetylowanego.

### *Pochodne kumaryny*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną) ze względu na przypadki zwiększenia wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami.

### *Leki o działaniu agonistyczno-antagonistycznym*

Nie zaleca się równoczesnego stosowania tramadolu z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna, itp.) ze względu na możliwość osłabienia przeciwbólowego działania czystego agonisty.

### *Ondansetron*

Działanie przeciwbólowe tramadolu może ulec osłabieniu w wyniku zahamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenia uwalniania serotoniny (5-HT). Obserwowano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, u których w okresie okołoperacyjnym stosowano przeciwwymiotnie antagonistę receptorów 5-HT<sub>3</sub> ondansetron.

Nie obserwowano wystąpienia interakcji tramadolu z pożywieniem.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tramadolu u kobiet w ciąży.

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Adamon SR nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podawanie tramadolu przed lub w trakcie porodu nie wpływa na kurczliwość macicy. Produkt może wywołać u noworodków zmiany częstości oddychania, które zwykle nie mają znaczenia klinicznego.

### Laktacja

Nie należy stosować produktu Adamon SR w okresie karmienia piersią, ponieważ tramadol i jego metabolity wykrywa się w mleku matki. U kobiet karmiących piersią około 0,1% podanej dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka matki. 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.

#### Płodność

Nie zaobserwowano wpływu tramadolu na płodność samców i samic szczura.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Adamon SR może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt może powodować senność, która może nasilić się w połączeniu z alkoholem, lekami przeciwhistaminowymi lub innymi lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. W razie wystąpienia senności, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych określa się następująco:

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)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania produktu Adamon SR są nudności i zawroty głowy, które występują u więcej niż 10% pacjentów.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje alergiczne (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i anafilaktyczne.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: zmiany apetytu.

Częstość nieznana: hipoglikemia.

#### Zaburzenia psychiczne:

Rzadko: zaburzenia psychiczne o różnym nasileniu i charakterze (zależnie od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia). Obejmują one zmiany nastroju (głównie podwyższenie nastroju, sporadycznie dysforia), zmiany aktywności (zwykle ograniczenie, sporadycznie zwiększenie), oraz zmiany funkcji poznawczych i sensorycznych (podejmowanie decyzji, zaburzenia percepcji), halucynacje, splątanie, zaburzenia snu i koszmary senne.

Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Adamon SR może prowadzić do uzależnienia (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić następujące objawy z odstawienia, podobne do objawów związanych z odstawieniem opioidów: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia mięśniowe oraz zaburzenia żołądka i jelit.

#### Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: zawroty głowy.

Często: bóle głowy, senność.

Rzadko: drgawki padaczkowe powstające głównie po zastosowaniu wysokich dawek tramadolu bądź po równoczesnym podawaniu produktów obniżających próg drgawkowy lub o potencjalnym działaniu

wywołującym napad drgawek (np. leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, patrz punkt 4.5), parestezja i drżenie.

Bardzo rzadko: zawroty głowy (uczucie wirowania).

Zaburzenia oka:

Rzadko: nieostre widzenie.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, tachykardia. Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić szczególnie po wysiłku fizycznym.

Rzadko: bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: zapaść krążeniowa, hipotonia ortostatyczna.

Rzadko: podwyższenie ciśnienia krwi.

Bardzo rzadko: nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Obserwowano przypadki zaostrzenia astmy, jednakże nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem produktu leczniczego Adamon SR.

Zahamowanie oddychania obserwowano po zastosowaniu znacznie przekroczonej zalecanej dawki produktu oraz po równoczesnym stosowaniu leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: wymioty, nudności.

Często: zaparcia, suchość w ustach.

Niezbyt często: odruchy wymiotne, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (uczucie ucisku w okolicy żołądka, uczucie pełności).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W pojedynczych przypadkach odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia tramadolem.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: potliwość.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko: osłabienie ruchowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Zaburzenia ogólne:

Często: zmęczenie.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania tramadolu obejmują: wymioty, zwężenie źrenic, uspokojenie, uogólnione drgawki padaczkowe, zaburzenia oddychania, a nawet zatrzymanie oddechu, spadek ciśnienia z niewydolnością krążenia i śpiączką. Powyższe objawy są typowe dla przeciwbólowych leków opioidowych.

Leczenie przedawkowania polega na utrzymaniu czynności oddechowej i układu krążenia. W przypadku depresji oddechowej należy podać nalokson, natomiast jeśli wystąpią drgawki, należy rozważyć podanie diazepamu. Należy pamiętać, że zastosowanie naloksonu może zwiększać ryzyko powstawania drgawek.

Hemodializa lub hemofiltracja nie są wystarczającym bądź odpowiednim sposobem leczenia ostrego przedawkowania tramadolu ze względu na zbyt wolne usuwanie tramadolu z surowicy przy zastosowaniu tych metod.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, tramadol; kod ATC: N02AX02

Tramadol jest przeciwbólowym lekiem opioidowym o działaniu ośrodkowym, posiadającym aktywność agonisty receptora opioidowego. Występuje w postaci dwóch enancjomerów, z których (+)-izomer w przeważającym stopniu wykazuje aktywność opioidową przez powinowactwo do receptora  $\mu$ . (-)-izomer nasila aktywność przeciwbólową (+)-izomeru oraz jest aktywny jako inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, w skutek czego modyfikuje przekazywanie impulsów bólowych.

Tramadol wykazuje również działanie przeciwkaszlowe. Wpływ tramadolu na czynność ośrodka oddechowego i kwionosnego, przy podawaniu w zalecanych dawkach, wydaje się być klinicznie nieistotny. Siła działania tramadolu odpowiada od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

#### *Dzieci i młodzież*

Efekt działania tramadolu po podaniu doustnym i pozajelitowym oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 2000 pacjentów pediatrycznych w zakresie wiekowym od noworodka do 17 roku życia. Wskazania do leczenia bólu w tych badaniach obejmowały ból pooperacyjny (głównie brzuszny), po chirurgicznych usunięciach zęba, z powodu złamań, oparzeń i urazów, a także inne stany bólowe wymagające leczenia przeciwbólowego przez co najmniej 7 dni.

Dowodzono większej skuteczności tramadolu w dawkach pojedynczych do 2 mg/kg mc. lub w dawkach wielokrotnych do 8 mg/kg mc. na dobę (do maksymalnej dawki 400 mg na dobę) w porównaniu z placebo i większej lub równorzędnej skuteczności w porównaniu z paracetamolem, nalbufiną, petydyną lub małymi dawkami morfiny. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność tramadolu. Profil bezpieczeństwa tramadolu był podobny u pacjentów dorosłych i u dzieci starszych niż 1 rok (patrz punkt 4.2).

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Okolo 90% tramadolu uwalnianego z produktu Adamon SR wchłania się po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi okolo 70%, niezależnie od jednoczesnego przyjmowania posiłków.



Różnica pomiędzy wchłoniętym a niezmetabolizowanym, dostępnym tramadolem prawdopodobnie wynika z efektu pierwszego przejścia, który po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

Tramadol wykazuje duże powinowactwo do tkanek z rzeczywistą objętością dystrybucji wynoszącą  $203 \pm 40$  litrów po podaniu doustnym u zdrowych ochotników. Wiązanie z białkami osocza jest ograniczone do 20%.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu Adamon SR 50, maksymalne stężenie w osoczu  $C_{max}$  wynosi  $70 \pm 16$  ng/ml po 5,3 h od podania. Po podaniu pojedynczej dawki Adamon SR 100,  $C_{max}$  wynosi  $137 \pm 27$  ng/ml po 5,9 h, natomiast Adamon SR 200,  $C_{max}$  wynosi  $294 \pm 82$  ng/ml po 6,5 h. Dla produktu referencyjnego (Tramadol Immediate Release Capsules, dawka całkowita 200 mg tramadolu chlorowodoru) maksymalne stężenie  $C_{max}$  wyniosło  $640 \pm 143$  ng/ml po 2 h.

Względna biodostępność dla postaci o przedłużonym uwalnianiu po podaniu pojedynczej dawki wynosi 89% i wzrasta do 100% po podaniu wielokrotnym, w porównaniu do produktu referencyjnego.

Tramadol przechodzi przez barierę krew-mózg i przez łożysko. Bardzo małe stężenia substancji czynnej oraz jej O-demetylowanej pochodnej wykryto w mleku matki (odpowiednio 0,1% i 0,02% podanej dawki).

Okres półtrwania  $t_{1/2\beta}$  wynosi około 6 h, niezależnie od drogi podania. U pacjentów powyżej 75 roku życia okres półtrwania może być wydłużony nawet 1,4-krotnie.

Tramadol jest głównie metabolizowany przez N- i O-demetylację oraz sprzężanie produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest aktywny pod względem farmakologicznym. W przypadku pozostałych metabolitów występują znaczne osobnicze różnice ilościowe. Dotychczas oznaczono w moczu 11 metabolitów tramadolu. Badania na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol wykazuje od 2 do 4 razy silniejsze działanie niż substancja macierzysta. Jego okres półtrwania  $t_{1/2\beta}$  (6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 h (w zakresie 5,4-9,6 h) i jest zbliżony dla wartości dla 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.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki. Łączna ilość wydalana z moczem wynosi 90% całkowitej radioaktywności podanej dawki. U pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek, okres półtrwania tramadolu może ulec nieznacznemu wydłużeniu. W przypadku pacjentów z marskością wątroby, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) i  $18,5 \pm 9,4$  h (O-demetylotramadol), a w skrajnych przypadkach odpowiednio 22,3 h i 36 h. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $<5$  ml/min), wartości okresów półtrwania wynosiły odpowiednio  $11 \pm 3,2$  h i  $16,9 \pm 3$  h, a w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 h i 43,2 h.

Tramadol w dawkach terapeutycznych charakteryzuje się liniową farmakokinetyką.

Zależność pomiędzy stężeniem w surowicy krwi i działaniem przeciwbólowym jest uwarunkowana od wielkości dawki, przy czym w pojedynczych przypadkach wykazuje dużą zmienność osobniczą. Stężenie w surowicy w zakresie 100-300 ng/ml zwykle zapewnia skuteczne działanie przeciwbólowe.

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka tramadolu i O-demetylotramadolu po podaniu doustnym pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych osobom badanym w wieku od 1. roku życia do 16 lat była ogólnie podobna do farmakokinetyki u dorosłych, po dostosowaniu dawki do masy ciała, lecz z większą zmiennością osobniczą u dzieci w wieku 8 lat i mniej.

Badano farmakokinetykę tramadolu i O-demetylotramadolu u dzieci w wieku 1. roku życia, ale nie została ona całkowicie scharakteryzowana. Informacje z badań z udziałem tej grupy wiekowej wskazują, że tempo tworzenia metabolitu O-demetylotramadol z udziałem CYP2D6 wzrasta równomiernie u noworodków i przyjmuje się, że poziomy aktywności CYP2D6 dorosłych są osiągnane u dzieci w wieku około 1. roku życia. Dodatkowo, niedojrzały proces glukuronidacji i niedojrzała czynność nerek może wpływać na wolną eliminację i kumulowanie O-demetylotramadolu u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Badania na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenego. Obserwowano jednak toksyczny wpływ na płód w postaci opóźnionego kostnienia. Nie obserwowano upośledzenia płodności, zdolności reprodukcyjnej ani rozwoju potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Adamon SR 50**

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sacharoza, ziarenka

Etyloceluloza

Szelak

Talk

#### *Skład otoczki:*

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Indygotyna (E 132)

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

#### **Adamon SR 100**

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sacharoza, ziarenka

Etyloceluloza

Szelak

Talk

#### *Skład otoczki:*

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

**Adamon SR 150**

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sacharoza, ziarenka  
Etyloceluloza  
Szelak  
Talk

*Skład otoczki:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Indygotyna (E 132)  
Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Glikol propylenowy  
Amonowy wodorotlenek stężony

**Adamon SR 200**

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sacharoza, ziarenka  
Etyloceluloza  
Szelak  
Talk

*Skład otoczki:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Glikol propylenowy  
Amonowy wodorotlenek stężony

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

2 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bliстер z białej nieprzezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający 10 kapsułek w tekturowym pudełku. 10 sztuk – 1 blister, 30 sztuk – 3 blistry, 50 sztuk – 5 blistrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**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**

MEDA Pharma GmbH & Co.KG  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg  
Niemcy

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamon SR 50 – 9360  
Adamon SR 100 – 9361  
Adamon SR 150 – 9362  
Adamon SR 200 – 9363

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2002 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 kwietnia 2014 r.

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