

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trabumag, 50 mg + 736,1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*) i 736,1 mg magnezu mleczanu dwuwodnego (*Magnesii lactas dihydricus*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub biaława, owalna tabletka, o gładkiej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłego bólu u osób dorosłych z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych i (lub) kolanowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Przez 3 pierwsze dni: 1 tabletka dwa razy na dobę (1 tabletka rano i 1 tabletka wieczorem).
Następnie: 1 tabletka rano i 2 tabletki wieczorem.

Nie przekraczać maksymalnych dawek dobowych.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Trabumag dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli ze względu na nasilenie choroby niezbędne jest długotrwałe leczenie bólu z zastosowaniem tramadolu, należy starannie i regularnie kontrolować stan pacjenta (w razie konieczności czasowo odstawiając lek), aby ustalić, czy dalsze leczenie jest konieczne i w jakim zakresie powinno być prowadzone.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Trabumag nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie wykazano jego bezpieczeństwa ani skuteczności w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zwykle nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku poniżej 75 lat bez klinicznego zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Czas eliminacji tramadolu może wydłużać się u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Dlatego, jeśli jest to konieczne, odstępy między kolejnymi dawkami można wydłużyć w oparciu o indywidualne potrzeby pacjenta lub zmniejszyć dawkę.

Niewydolność nerek i (lub) pacjenci dializowani oraz zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. W tej grupie pacjentów należy rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami w oparciu o indywidualne wymagania pacjenta lub zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.4).

Cele leczenia i przerwanie stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Trabumag należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawek w razie konieczności. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio utrzymywać bólu pod kontrolą, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Trabumag jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w ostrym zatruciu alkoholem lub nasennymi, przeciwbólowymi, opioidowymi albo psychotropowymi produktami leczniczymi,
- u pacjentów stosujących obecnie inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub antybiotyków linezolid, lub w ciągu ostatnich 14 dni od zakończenia leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z niekontrolowaną lekami padaczką,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min),
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby,
- w programach substytucyjnych dla pacjentów uzależnionych od narkotyków,
- u pacjentów z podwyższonym stężeniem magnezu w surowicy krwi (hipermagnezemia),
- u pacjentów ze znacznym niedociśnieniem tętniczym,
- u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (blok),
- u pacjentów z bradykardią,
- u pacjentów z *Myasthenia gravis*,
- u pacjentów z biegunką.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie niżej wymienione ostrzeżenia, dotyczące osobno każdego ze składników, odnoszą się również do produktu złożonego zawierającego tramadol i magnez.

Ostrzeżenia dotyczące tramadolu

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Trabumag u pacjentów uzależnionych od opioidów, pacjentów z urazem głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanym przyczynie, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub czynności oddechowej i podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt u pacjentów z nadwrażliwością na opioidy.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z depresją oddechową lub jeśli jednocześnie podawane są leki mające działanie hamujące na OUN (patrz punkt 4.5), lub jeśli zostały znacznie przekroczone zalecane dawki (patrz punkt 4.9), jako że w takich sytuacjach nie można wykluczyć wystąpienia depresji oddechowej.

Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie (hipoksemię). Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na 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.

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

Istnieją doniesienia o wystąpieniu drgawek u pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach.

Ryzyko może być większe w przypadku przekroczenia dawki tramadolu 400 mg na dobę. Ponadto, tramadol może zwiększać ryzyko napadu u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką lub u których istnieje prawdopodobieństwo napadów padaczkowych mogą być leczeni tramadolem tylko, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Tolerancja i zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Trabumag, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. Opioid Use Disorder). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Trabumag może prowadzić do wystąpienia OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Trabumag może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów z obecnością w wywiadzie – osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) – zaburzeń spowodowanych zażywaniem substancji (łącznie z chorobą alkoholową), u osób aktualnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie (np. głęboka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Trabumag należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania leku (patrz punkt 4.2).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. W razie wystąpienia tych objawów, należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem. Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy

rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

U pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków i uzależnień od leków można stosować Trabumag tylko przez krótki okres i pod ścisłą kontrolą lekarską.

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

Trabumag, podobnie jak inne produkty z tramadolem, jest przeciwwskazany do stosowania w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. Wprawdzie jest agonistą receptorów opioidowych, jednak nie znosi objawów odstawienia morfiny.

Trabumag nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie wykazano jego bezpieczeństwa ani skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność stosując Trabumag u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.2).

Metabolizm z udziałem CYP2D6 i CYP3A4

Tramadol metabolizowany jest w procesie O-demetylacji (katalizowanym przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i w procesie N-demetylacji (katalizowanym przez CYP3A) do metabolitu M2. 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.

Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak enzymu wątrobowego CYP2D6, można nie uzyskać odpowiedniego działania przeciwbólowego.

Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju 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:

<i>Populacja</i>	<i>Częstość występowania, %</i>
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%

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki do nich podobne

Jednoczesne stosowanie Trabumag i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny, lub leków do nich podobnych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na opisane ryzyka jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi powinno być zastrzeżone tylko dla pacjentów, dla których nie są dostępne inne metody leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu Trabumag jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najniższą skuteczną dawkę oraz możliwie najkrótszy czas leczenia.

Pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem występowania oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W tym względzie stanowczo zaleca się poinformowanie pacjentów oraz ich opiekunów, aby mieli świadomość możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenia związane z magnezem

Związki magnezu działają przeczyszczająco. Przewlekła biegunka związana z długotrwałym stosowaniem produktów leczniczych zawierających magnez może prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Podawanie produktu leczniczego pacjentom z niewydolnością nerek może spowodować hipermagnezemię i zatrucie magnezem.

Stosowanie z innymi produktami zawierającymi magnez może prowadzić do powstania nadmiaru magnezu w organizmie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne oraz niekliniczne wykazały, że magnez nie wpływa na farmakokinetykę tramadolu ani jego metabolitu zarówno po podaniu jednokrotnym jak i po wielokrotnym podawaniu.

Interakcje dotyczące tramadolu

Nie należy stosować produktu Trabumag u pacjentów stosujących aktualnie inhibitory MAO lub antybiotyków linezolid, lub w ciągu ostatnich 14 dni od ich odstawienia (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w ciągu 14 dni przed podaniem opioidowego leku przeciwbólowego - petydyny, zaobserwowano zagrażające życiu interakcje dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i układu krążenia. Nie można wykluczyć podobnych interakcji pomiędzy inhibitorami MAO i tramadolem.

Jednoczesne stosowanie tramadolu z innymi produktami leczniczymi, mającymi działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy lub z alkoholem, może nasilać jego działanie na OUN (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie produktu Trabumag i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami do nich podobnymi zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Dotychczasowe wyniki badań farmakokinetycznych wykazały małe prawdopodobieństwo istotnych klinicznie interakcji w przypadku jednoczesnego lub uprzedniego podania cymetydyny (inhibitor enzymów wątrobowych). Jednoczesne lub uprzednie podanie karbamazepiny (induktor enzymów wątrobowych) może zmniejszać i skracać działanie przeciwbólowe.

Jednoczesne stosowanie terapeutyczne tramadolu z innymi serotoninergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-norepinefryny (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).

Należy zachować ostrożność stosując tramadol jednocześnie z pochodnymi kumaryny (np. warfaryna) z powodu doniesień o podwyższeniu wskaźnika INR, krwotokach i podbiegnięciach krwawych u niektórych pacjentów.

Inne produkty lecznicze o znanym działaniu hamującym CYP3A4, takie jak ketokonazol, rytonawir i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację) i prawdopodobnie również metabolizm czynnego metabolitu, uzyskiwanego w wyniku O-demetylacji. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie było badane (patrz punkt 5.2).

Inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że są inhibitorami CYP2D6 mogą hamować metabolizm tramadolu oraz wpływać na stężenie tramadolu w osoczu, nie zgłaszano jednak istotnych klinicznie interakcji (patrz punkt 5.2).

W ograniczonej liczbie badań przed- lub pooperacyjne zastosowanie przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃, ondansetronu, zwiększało zapotrzebowanie pacjenta na tramadol w celu zmniejszenia bólu pooperacyjnego.

Interakcje dotyczące magnezu

Wchłanianie magnezu zmniejszają duże dawki wapnia, nadmiar lipidów, fityniany. Związki magnezu podawane doustnie zmniejszają wchłanianie tetracyklin, fluorochinolonów, związków żelaza i fluoru oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych pochodnych warfaryny.

Leki moczopędne, antybiotyki aminoglikozydowe, cysplatyna, mitramycyna, amfoterycyna B i mineralokortykosteroidy zwiększają wydalanie magnezu w moczu. Równoczesne stosowanie magnezu i amiodaronu może wywołać zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego.

Stosowanie jednocześnie innych produktów zawierających magnez (o działaniu przeczyszczającym lub zobojętniającym kwas żołądkowy) może wywoływać objawy zatrucia magnezem, szczególnie u osób z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Trabumag jest lekiem złożonym zawierającym tramadol i magnezu mleczan. Ze względu na zawartość tramadolu, produktu leczniczego Trabumag nie należy stosować w okresie ciąży (patrz dane poniżej dotyczące tramadolu).

Dane dotyczące tramadolu

W badaniach na zwierzętach bardzo duże dawki tramadolu wpływały na rozwój narządów wewnętrznych i proces kostnienia oraz śmiertelność potomstwa. Nie zaobserwowano działania teratogennego.

Tramadol przenika przez łożysko.

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tramadolu podczas ciąży u człowieka są niewystarczające, nie należy więc stosować tramadolu u kobiet w ciąży.

Tramadol podany przed porodem lub w jego trakcie nie wpływa na skurcze macicy. Może powodować zmiany częstości oddechu u noworodków, które jednak zwykle nie mają znaczenia klinicznego.

Przewlekłe stosowanie w ciąży może wywołać u noworodka objawy odstawienia.

Dane dotyczące magnezu

Hipermagnezemia u ciężarnych kobiet może wpływać na zaburzenie homeostazy wapnia u płodu i noworodka. Produkty jednoskładnikowe zawierające magnez mogą być stosowane w okresie ciąży jedynie na wyraźne zalecenie lekarza.

Karmienie piersią

Ze względu na zawartość tramadolu, produktu leczniczego Trabumag nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem (patrz dane poniżej dotyczące tramadolu).

Dane dotyczące tramadolu

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 równej 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 (50 mg jednorazowo lub 100 mg jednorazowo, w zależności od schematu dawkowania, patrz punkt 4.2) przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

Dane dotyczące magnezu

Zgodnie z dostępnymi danymi produkty lecznicze jednoskładnikowe zawierające tylko magnez nie są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Magnez może być stosowany w okresie laktacji jedynie na zalecenie lekarza.

Płodność

Dane dotyczące tramadolu

Badania przeprowadzone po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych z tramadolem nie wykazały wpływu tej substancji na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność.

Dane dotyczące magnezu

Na podstawie wieloletnich doświadczeń nie przewiduje się wpływu magnezu na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trabumag, nawet jeśli jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami, może powodować senność i zawroty głowy, zaburzając tym samym reakcje kierowców i operatorów maszyn. Takie działanie obserwuje się zwłaszcza po jednoczesnym spożyciu alkoholu lub przyjęciu substancji psychotropowych. Tramadol może też powodować drżenie i zaburzenia widzenia oraz postrzegania. Jeśli pojawią się takie działania, pacjent nie powinien prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniu klinicznym, w którym tramadol w połączeniu z mleczanem magnezu, który został poddany mikronizacji podawano pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawów biodra i (lub) kolana najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności oraz zawroty głowy. Niemniej jednak w grupie osób przyjmujących tramadol z magnezem zaobserwowano mniej przypadków zawrotów głowy w porównaniu do osób przyjmujących tramadol w monoterapii. Podobnie, zaobserwowano rzadsze występowanie zapać w grupie pacjentów przyjmujących tramadol z magnezem, niż u pacjentów leczonych samym tramadolem.

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia tramadolem lub magnezem, podawanymi oddzielnie. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według następujących kategorii częstości występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$),
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

Tramadol

Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi są nudności i zawroty głowy, występujące u ponad 10% pacjentów.

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: omamy, splątanie, zaburzenia snu, niespójna mowa, lęk i koszmary senne. Po podaniu tramadolu mogą wystąpić psychiczne objawy niepożądane o różnym charakterze i nasileniu (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Obejmują one zmiany nastroju (zwykle euforia, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zwykle jest ona zmniejszona, niekiedy nasiloną) i zmiany w zdolnościach poznawczych i sprawności zmysłów (np. trudności w podejmowaniu decyzji, postrzeganiu). Może wystąpić uzależnienie.
Objawy zespołu z odstawienia, podobne do tych przy odstawianiu opioidów, mogą być następujące: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, nadmierne pobudzenie ruchowe, drżenie i objawy z przewodu pokarmowego. Inne objawy, bardzo rzadko obserwowane podczas odstawiania tramadolu, to: napady lęku panicznego, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nieprawidłowe objawy z OUN (tj. splątanie, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja).

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo często: zawroty głowy.
- Często: bóle głowy, senność.
- Rzadko: zaburzenia mowy, parestezje, drżenie, depresja oddechowa, drgawki podobne do padaczkowych, zaburzenia koordynacji, mimowolne skurcze mięśni, omdlenie.
Jeśli została znacząco przekroczona zalecana dawka i jednocześnie podawane są substancje hamujące działanie OUN (patrz punkt 4.5), może wystąpić depresja oddechowa. Drgawki podobne do napadu padaczkowego pojawiały się głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub po jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych, obniżających próg drgawkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Częstość nieznana: zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka

- Rzadko: zwężenie źrenicy oka (mioza), rozszerzenie źrenicy oka (mydriasis), niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca

- Niezbyt często: zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego (kołatanie serca, częstoskurcz, niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść sercowo-naczyniowa). Te działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza po podaniu dożylnym lub podczas wysiłku fizycznego.
- Rzadko: bradykardia, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Rzadko: duszność
- Częstość nieznana: istnieją doniesienia o nasileniu astmy oskrzelowej, jednak nie udowodniono związku przyczynowo skutkowego, czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit

- Bardzo często: nudności.

- Często: wymioty, zaparcia, suchość w ustach.
- Niezbyt często: odruch wymiotny, podrażnienie żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcia), biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo rzadko: w kilku pojedynczych przypadkach donoszono o zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych, powiązane czasowo z zastosowaniem tramadolu do celów leczniczych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: nasilone pocenie.
- Niezbyt często: reakcje skórne (np. świąd, wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Rzadko: osłabienie mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Rzadko: zaburzenia oddawania moczu (trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: uczucie zmęczenia.

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Trabumag, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Magnez

Zaburzenia żołądka i jelit

- Niezbyt często: biegunka, nudności, wymioty

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> (<https://smz.ezdrowie.gov.pl/>)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu złożonego zawierającego tramadol i magnez u ludzi.

Dane na temat przedawkowania tramadolu lub magnezu stosowanych oddzielnie zebrano poniżej.

Tramadol

Objawy przedawkowania

Oczekuje się przede wszystkim objawów zatrucia tramadolem, podobnych do tych po przedawkowaniu innych leków przeciwbólowych, działających na ośrodkowy układ nerwowy (opiodów). Obejmują one w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki, depresję oddechową aż do zatrzymania oddechu.

Notowano także przypadki zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Leczenie przedawkowania

Mają zastosowanie ogólne środki ratownicze. Należy udrożnić drogi oddechowe i podtrzymywać oddech oraz krążenie, postępując w zależności od objawów. Odrutką swoistą jest nalokson.

W badaniach na zwierzętach nalokson nie był skuteczny w opanowaniu drgawek. Należy w takich przypadkach podawać dożylnie diazepam.

Zaleca się podanie węgla aktywnego lub przeprowadzenie płukania żołądka w ciągu 2 godzin od przedawkowania tramadolu. Usunięcie tramadolu z przewodu pokarmowego może być również korzystne po dłuższym czasie od przedawkowania, jeśli było ono bardzo znaczne lub jeśli przyjęto produkt o przedłużonym uwalnianiu.

Tramadol jest w niewielkim stopniu eliminowany z surowicy poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Leczenie ostrego zatrucia tramadolem za pomocą jedynie hemodializy lub hemofiltracji nie jest więc odpowiednim sposobem na odtrucie.

Magnez

Objawy przedawkowania

Objawami przedawkowania związków magnezu mogą być: biegunka, rumień, hipotonia, bradykardia, zaburzenia przewodnictwa, bezsenność, uczucie osłabienia, osłabienie mięśniowe, blokada nerwowo – mięśniowa, stany splątania, śpiączka, zatrzymanie czynności serca.

Leczenie przedawkowania

W przypadku przyjęcia dawki wyższej niż zalecana wskazane może być wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Dalsze leczenie jest objawowe. Jako antidotum stosuje się sole wapnia, podawane dożylnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: tramadol w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, kod ATC: kod jeszcze nienadany

Tramadol

Tramadol należy do opiodowych leków przeciwbólowych, działających ośrodkowo. Jest nieselektywnym czystym agonistą receptorów opiodowych μ , δ i κ z najsilniejszym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy, mogące przyczyniać się do działania przeciwbólowego, to zahamowanie zwrotnego wychwyty noradrenaliny i nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol działa przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol, w szerokim zakresie dawkowania przeciwbólowego nie ma działania hamującego na układ oddechowy. Ma też mniejszy wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego. Oddziaływanie tramadolu na układ krążenia jest zwykle nieznaczne. Tramadol wykazuje 1/10 do 1/6 działania morfiny.

Magnez

Produkt leczniczy zawiera magnez w postaci mleczanu magnezu. Magnez jest jednym z podstawowych kationów śródkomórkowych występującym głównie w tkankach; do 5% magnezu znajduje się w płynie pozakomórkowym.

Magnez jest fizjologicznym antagonistą receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginianowego), które znajdują się w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Receptory NMDA są ważnym elementem układu glutaminergicznego, w którym główny neuroprzekaźnik to kwas glutaminowy. Jedną z funkcji układu glutaminergicznego jest udział w procesie nocycepcji. Pobudzenie receptorów NMDA przez kwas glutaminowy powoduje dokomórkowy napływ jonów wapnia i nasila propagację impulsacji nocyceptywnej. Receptory te są związane z rozwojem sensytyzacji ośrodkowej, manifestującej się klinicznie jako hiperalgezia i allodynia. Jony magnezu hamują receptory NMDA, co prowadzi do ich deaktywacji.

Tramadol + Magnez

Badania kliniczne oraz niekliniczne wykazały, że magnez stosowany jako dodatek do tramadolu nasila działanie analgetyczne tramadolu. Ponadto badania niekliniczne wykazały, że sole magnezu poddane mikronizacji nasilały działanie analgetyczne opioidów w większym stopniu niż sole krystaliczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność połączenia tramadolu z mleczanem magnezu, który został poddany mikronizacji oceniano u dorosłych pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodra i (lub) kolana w badaniu III fazy INRETRAM3/2014.

W ramach badania INRETRAM3/2014 zrandomizowano pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodra i (lub) kolana (N=209). Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: Grupa 1) otrzymująca połączenie tramadolu z magnezem (tramadol+Mg) w następujących dawkach: przez pierwsze 3 dni - 1 tabletka dwa razy na dobę, jedna rano i jedna wieczorem; następnie od 4. do 28. dnia - 1 tabletka rano i 2 tabletki wieczorem (dawkowanie odpowiadające zalecanej dawce; patrz punkt 4.2) i Grupa 2) otrzymująca aktywną kontrolę tj. produkt Tramadol Vitabalans w następujących dawkach: przez pierwsze 3 dni – 1 tabletka dwa razy na dobę; następnie od 4. do 28. dnia – 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem.

Badanie INRETRAM3/2014 to badanie typu *non-inferiority* (nie mniejszej skuteczności), którego celem było ustalenie czy nowa interwencja, która oferuje inne korzyści – w tym przypadku niższą dawkę opioidu - nie ma mniejszej skuteczności niż standardowe leczenie jakim było stosowanie produktu Tramadol Vitabalans.

Głównym punktem końcowym była zmiana względem wartości początkowych (wizyta 1.) do końca terapii (wizyta 4. lub dzień zakończenia terapii) w zakresie intensywności bólu mierzonego za pomocą 11-punktowej skali liczbowej oceny natężenia bólu (PI-NRS, ang. *pain intensity numerical rating scale*).

Wyniki głównego punktu końcowego przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Intensywność bólu stawów mierzona za pomocą skali liczbowej oceny natężenia bólu (PI-NRS) podczas wizyty 1., wizyty 2. i wizyty 4. (populacja ITT)

Intensywność bólu stawów (PI-NRS)	Średnia	SD	Min.	Q1	Mediana	Q3	Max.	CV [%]	N
Wizyta 1									
Tramadol+Mg	6,3	1,56	4	5	6	7	10	25,0	98
Tramadol Vitabalans	6,2	1,55	4	5	6	7	10	24,9	100
Wszyscy pacjenci	6,2	1,55	4	5	6	7	10	24,9	198
Wizyta 2									
Tramadol+Mg	4,6	1,93	0	3	5	6	9	41,7	98
Tramadol Vitabalans	4,6	2,04	0	3	5	6	8	44,3	100

Wszyscy pacjenci	4,6	1,98	0	3	5	6	9	43,0	198
Wizyta 4									
Tramadol+Mg	4,1	2,17	0	2,2	4	6	8	53,7	78
Tramadol Vitabalans	4,0	2,21	0	2,0	4	6	9	56,0	87
Wszyscy pacjenci	4,0	2,19	0	2,0	4	6	9	54,1	165
Ostatnio zaobserwowane poziomy									
Tramadol+Mg	4,2	2,12	0	3	4	6	9	50,4	98
Tramadol Vitabalans	4,1	2,21	0	2	4	6	9	54,3	100
Wszyscy pacjenci	4,1	2,16	0	3	4	6	9	52,2	198

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami badania w zmianie intensywności bólu stawów mierzonej za pomocą skali liczbowej natężenia bólu (PI-NRS) podczas wizyty 1. ($6,3 \pm 1,6$ vs $6,2 \pm 1,6$ [punkty], $p = 0,65$), podczas wizyty 2. ($4,6 \pm 1,9$ vs $4,6 \pm 2,0$ [punkty], $p = 1$), podczas wizyty 4. ($4,1 \pm 2,2$ vs $4,0 \pm 2,2$ [punkty], $p = 0,77$) i uwzględniając ostatnio obserwowany poziom ($4,2 \pm 2,1$ vs $4,1 \pm 2,2$ [punkty], $p = 0,74$).

Nie zaobserwowano także różnic w drugorzędowych punktach końcowych:

- Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów z obniżonym poziomem natężenia bólu (oceniane za pomocą dzienniczka pacjenta, mierzone za pomocą 11-punktowej skali oceny natężenia bólu).
- Nie było różnic między badanymi grupami w pomiarach, a także w zmianie/zmianie procentowej w stosunku do wartości początkowej w natężeniu bólu, sztywności i sprawności fizycznej mierzonej za pomocą skali WOMAC Osteoarthritis Questionnaire podczas wszystkich wizyt. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wyniku wszystkich pozycji kwestionariusza między drugą, czwartą i pierwszą wizytą, niezależnie od ramienia badania.
- Nie było różnic między badanymi grupami w pomiarach, jak również w zmianie/zmianie procentowej w stosunku do wartości początkowej na skali WOMAC Osteoarthritis Questionnaire Composite Index (suma wyników trzech podskal) podczas wszystkich wizyt.
- Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem zmiany w stosunku do wartości początkowej wskaźnika kwestionariusza EQ-5D (kwestionariusz do oceny jakości życia) podczas wszystkich wizyt.

Ponadto zapotrzebowanie na zastosowanie terapii ratunkowej (omeprazol i diklofenak) było niższe w przypadku tramadolu stosowanego łącznie z magnezem w porównaniu do grupy otrzymującej tramadol w monoterapii (Tramadol Vitabalans).

W badaniu przeanalizowano także profil bezpieczeństwa połączenia tramadolu z magnezem względem tramadolu w monoterapii (Tramadol Vitabalans). Wykazano, że wartością dodaną produktu zawierającego tramadol z magnezem jest to, że dawka kumulacyjna tramadolu jest istotnie statystycznie mniejsza niż w przypadku terapii jedynie tramadolem (3175 ± 1468 vs 4469 ± 1726 [mg]; $p < 0,001$). Osoby z grupy kontrolnej przyjęły wyższą dawkę całkowitą niż osoby z grupy badanej. Mniejsza dawka kumulacyjna przełożyła się na mniej działań niepożądanych w grupie przyjmującej tramadol w połączeniu z magnezem. W grupie osób przyjmujących tramadol z magnezem w porównaniu do osób przyjmujących Tramadol Vitabalans zaobserwowano mniej: łagodnych przypadków zawrotów głowy oraz zapać, umiarkowanie nasilonych wymiotów, czy senności oraz silnych zapać.

Podsumowując, w badaniu klinicznym III fazy INRETRAM3/2014, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję połączenia tramadolu z mleczanem magnezu (poddanemu mikronizacji) w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodra i (lub) kolana, wykazano porównywalną skuteczność połączenia tramadolu i magnezu do Tramadolu Vitabalans, mimo zastosowania mniejszej dobowej dawki tramadolu. Mniejsza dawka kumulacyjna tramadolu przełożyła się na mniejszą częstość występowania szczególnie uciążliwych działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tramag we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży, ze względu na brak znaczących korzyści terapeutycznych przewyższających obecnie stosowane sposoby leczenia bólu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol

Po podaniu doustnym tramadol jest wchłaniany w ponad 90%. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi ok. 70% niezależnie od jednoczesnego przyjmowania pokarmu. Różnica pomiędzy wchłoniętym i niezmetylizowanym dostępnym tramadolem, wynika prawdopodobnie z efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po około 2 godzinach po przyjęciu doustnym tramadolu.

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek (objętość dystrybucji wynosi $203 + 40$ l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Tramadol przenika przez barierę krew-mózg i łożysko. Bardzo niewielkie ilości substancji czynnej i jej pochodnej po O-demetylacji są wykrywane w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1 % i 0,02 % przyjętej dawki).

Metabolizm tramadolu u ludzi polega głównie na N- i O-demetylacji oraz sprzęganiu produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Farmakologicznie czynny jest tylko O-desmetylotramadol. Pomiędzy innymi metabolitami istnieją znaczne różnice ilościowe u różnych osób. Do chwili obecnej zidentyfikowano w moczu jedenaście metabolitów. Badania na zwierzętach wykazały, że O-desmetylotramadol ma silniejsze działanie niż substancja macierzysta, wskaźnik 2:4. Okres półtrwania wynosi 7,9 h (zakres 5,4 – 9,6 h) i odpowiada mniej więcej czasowi półtrwania 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 niemal całkowicie wydalone przez nerki. Łączne wydalenie drogą nerkową stanowiło 90% całkowitej radioaktywności podanej dawki. Okres półtrwania tramadolu w fazie eliminacji wynosi około 6 h, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat może się on wydłużać o czynnik wynoszący około 1,4. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił średnio $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetylotramadol), w skrajnych przypadkach odpowiednio 22,3 h i 36 h. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 5 ml/min) wynosił odpowiednio $11,0 \pm 3,2$ h i $16,9 \pm 3$ h), w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 h i 43,2h.

Tramadol ma liniowy profil farmakokinetyczny w zakresie dawek leczniczych.

Stosunek pomiędzy stężeniem w surowicy i działaniem przeciwbólowym jest zależny od dawki, lecz różni się znacznie u poszczególnych przypadków. Stężenie 100-300 ng/ml w surowicy jest zwykle skuteczne.

Magnez

W badaniu absorpcji przy użyciu modelu woreczków z jelit „*in vitro*” mleczan magnezu, który został poddany mikronizacji był lepiej absorbowany niż w tradycyjnej krystalicznej formie.

W osoczu krwi stężenie magnezu wynosi 0,7 – 1,0 mmol/l. Około 70% występuje w formie niezwiązanej, a 30% wiąże się z białkami krwi, albuminami i globulinami. Magnez jest pierwiastkiem wewnątrzkomórkowym. Transportowany jest do wnętrza drogą ułatwionej dyfuzji. Odpływ magnezu z komórek zależy od aktywności transportu i procesów energetycznych glikanozależnych. Połowa

magnezu znajduje się w kościach, ¼ w mięśniach szkieletowych, a pozostała część w innych tkankach.

Wydalanie przez nerki jest głównym mechanizmem regulującym zawartość magnezu we krwi. Wydalenie w moczu zwiększa się w przypadku nadmiaru, a zmniejsza z niedoborem w organizmie. Wydalenie jelitowe ma niewielkie znaczenie.

Tramadol + Magnez

Badania kliniczne oraz niekliniczne wykazały, że magnez nie wpływa na farmakokinetykę tramadolu ani jego metabolitu zarówno po podaniu jednokrotnym jak i po wielokrotnym podawaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane dotyczące tramadolu

Po wielokrotnym doustnym lub pozajelitowym podawaniu dawki tramadolu przez 6-26 tygodni u szczurów i psów oraz podawaniu doustnym przez 12 miesięcy u psów nie stwierdzono w badaniach hematologicznych, klinicznych, biochemicznych ani histologicznych żadnych zmian związanych ze stosowaniem tej substancji.

Objawy z ośrodkowego układu nerwowego obserwowano wyłącznie po podaniu dużych dawek, znacznie przekraczających zakres dawek leczniczych: pobudzenie, nasilone ślinienie, drgawki i ograniczenie przyrostów masy ciała. Psy i szczury tolerowały dawki doustne, wynoszące odpowiednio 20 mg/kg i 10 mg/kg masy ciała, a psy – dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg masy ciała bez reakcji niepożądanych.

Tramadol podawany szczurom w dawkach 50 mg/kg/dobę i większych miał działanie toksyczne dla samic i zwiększał śmiertelność nowonarodzonych młodych. Stwierdzano zahamowanie rozwoju młodych pod postacią zaburzeń kostnienia oraz opóźnionego wykształcenia wejścia pochwy i otwarcia oczu. Nie stwierdzono wpływu leku na płodność samic i samców. U królików obserwowano działanie toksyczne u samic od dawki 125 mg/kg, jak również zaburzenia rozwoju kośćca u młodych. Niektóre badania *in vitro* wykazały działanie mutagenne. Badania *in vivo* nie wykazały jednak takich efektów. Zgodnie z uzyskaną dotąd wiedzą, tramadol można zaklasyfikować jako produkt niemutageny.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym tramadolu chlorowodoru prowadzono na szczurach i myszach. Badanie na szczurach nie wykazało zwiększenia częstości występowania guzów w związku ze stosowaniem badanej substancji. W badaniu na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków z komórek wątroby u samców (zależne od dawki, nieistotne statystycznie zwiększenie częstości po dawce 15 mg/kg i większej) i zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic we wszystkich grupach dawkowania (znaczące statystycznie, lecz niezależne od dawki).

Dane dotyczące magnezu

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.

Nie uzyskano żadnych obserwacji działań teratogennych ani embriotoksycznych, pochodzących z badań przedklinicznych.

Tramadol + Magnez

Badania niekliniczne przeprowadzone na szczurach, u których wywołano depresję oddechową dużymi dawkami tramadolu, wykazały, że podawanie soli magnezu poddanej mikronizacji w połączeniu z tramadolem normalizuje parametry oddechowe badanych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa
Kopowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu glinometakrzemian
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 tabletek, 30 tabletek, 60 tabletek lub 90 tabletek, w butelce HDPE zamykanej aluminiową membraną i zakrętką z PE zabezpieczającą przed dziećmi. Butelka wraz z ulotką dla pacjenta zapakowane są w tekturowe pudełko.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o.
Elizówka, ul.Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28768

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18-12-2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO