

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tramal 100 mg/ml peroralne kapljice, raztopina v steklenici z odmerno črpalko

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralnih kapljic, raztopine (8 pritiskov na odmerno črpalko) vsebuje 100 mg tramadolijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1 ml peroralnih kapljic, raztopine vsebuje 200 mg saharoze (glejte poglavje 4.4), 1 mg makroglicerol hidrosistearata in 150 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralne kapljice, raztopina

prozorna, rahlo viskozna, brezbarvna do bledorumena raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje srednje hudih do hudih bolečin.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi jakosti bolečine in bolnikovi individualni občutljivosti. Praviloma je treba izbrati najmanjši učinkovit odmerek za analgezijo. Razen za posebne klinične primere se med zdravljenjem ne sme prekoračiti 400-miligramskega dnevnega odmerka.

Če zdravnik ne predpiše drugače, so priporočeni naslednji odmerki zdravila Tramal:

##### Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

50-100 mg tramadolijevega klorida na 4-6 ur.

##### Pediatrična populacija (otroci, stari od 1 leta do 12 let)

Enkratni odmerek: 1-2 mg tramadolijevega klorida na kilogram telesne mase.

Dnevnega odmerka 8 mg tramadolijevega klorida na kg telesne mase ali 400 mg tramadolijevega klorida, kateri koli je manjši, se ne sme preseči (glejte poglavje 5.1).

##### Starejši ljudje

Bolnikom do 75 let, ki nimajo klinično dokazane jetrne ali ledvične insuficiencie, odmerka zdravila običajno ni treba prilagajati. Pri ljudeh, starih več kot 75 let, je izločanje lahko podaljšano, zato je treba glede na bolnikovo stanje po potrebi podaljšati odmerni interval.

### Bolniki z ledvično insuficienco/na dializi in okvaro jeter

Pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno insuficienco je izločanje tramadola podaljšano. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno pretehtati podaljšanje odmernega intervala glede na bolnikove potrebe.

### **Način uporabe**

Peroralne kapljice, raztopino se vzame z malo tekočine ali sladkorja, neodvisno od obrokov hrane.

### **Trajanje uporabe**

Tramadola ne smemo uporabljati dlje, kot je to potrebno za zdravljenje bolečine. Kadar je zaradi narave in resnosti bolezni potrebno dolgotrajno zdravljenje bolečine s tramadolom, je potrebno redno preverjati, ali bolnik še potrebuje zdravljenje s tramadolom in odmerek zdravila prilagajati bolnikovim potrebam. Zdravljenje s tramadolom lahko po potrebi tudi prekinemo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Uporaba zdravila Tramal je kontraindicirana:

- pri preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- pri akutni zastrupitvi z alkoholom, uspavali, analgetiki, opioidi ali drugimi psihotropnimi zdravili,
- pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce MAO ali so jih prejeli v zadnjih 14 dneh (glejte poglavje 4.5),
- pri bolnikih z epilepsijo, ki ni zadostno zdravljena z zdravili,
- pri nadomestnem zdravljenju odvisnosti od narkotikov.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Tramadol je potrebno še posebej previdno uporabljati pri bolnikih, ki so odvisni od opioidov, bolnikih s poškodbo glave, pri bolnikih v šoku, pri bolnikih z moteno zavestjo iz neznanega vzroka, pri bolnikih z motnjami v delovanju dihalnega centra ali dihanja in pri bolnikih z zvišanim znotrajlobanjskim tlakom.

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi na opiate, je treba tramadol uporabljati zelo previdno.

Sočasna uporaba zdravila Tramal in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje tega zdravila s sedativnimi zdravili dovoljeno le za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite, da boste zdravilo Tramal predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je potrebno uporabiti najnižji učinkoviti odmerek zdravila Tramal, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo, da obvestite bolnike in njihove negovalce, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

### Motnje dihanja v spanju

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja v spanju, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA - central sleep apnea) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov povečuje tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tramadol v priporočenih odmerkih, so se pojavile konvulzije. Tveganje za pojav konvulzij se poveča, če bolnik zaužije odmerek tramadoličevega klorida, ki je večji od priporočenega največjega dnevnega odmerka (400 mg). Tramadol lahko poveča tveganje za pojav epileptičnih napadov tudi pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki znižujejo prag njihovih pojavov (glejte poglavje 4.5). Bolnike z epilepsijo ali tiste, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom, se zdravi s tramadolom le v določenih okoliščinah.

Razvijejo se lahko toleranca, duševna in telesna odvisnost, zlasti po dolgotrajnem jemanju. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k zlorabi zdravil ali odvisnosti od njih, mora biti zdravljenje bolečine s tramadolom kratkotrajno in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerke zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov.

Tramadol ni primeren za nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov. Čeprav je tramadol agonist opioidnih receptorjev, ne more preprečiti razvoja simptomov po odtegnitvi morfina.

#### Insuficienca nadledvičnih žlez

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Sindromi akutne ali kronične insuficience nadledvičnih žlez lahko na primer vključujejo hudo bolečino v trebuhu, navzejo in bruhanje, nizek krvni tlak, hudo utrujenost, zmanjšan apetit in izgubo telesne mase.

#### Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili ali samo tramadol, so poročali o serotoninskem sindromu, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti na začetku zdravljenja in med večanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevro-muskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov. Odtegnitev serotoninergičnih zdravil običajno povzroči hitro izboljšanje.

#### **Presnova z encimom CYP2D6**

Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku tega encima primanjkuje ali je encim pri njem popolnoma odsoten, zadosten analgetični učinek morda ne bo dosežen. Po ocenah naj bi imelo to pomanjkanje do 7 % kavkazijske populacije. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek neželenih učinkov opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih.

Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

Populacija	Prevalenca v odstotkih
Afriška/etiopska	29 %
Afroameriška	od 3,4 % do 6,5 %
Azijska	od 1,2 % do 2 %
Kavkazijska	od 3,6 % do 6,5 %
Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severnoevropska	od 1 % do 2 %

#### **Pooperacijska uporaba pri otrocih**

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih dogodkov. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje

bolečine sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

### **Otroci z ogroženim dihanjem**

Uporaba tramadola ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih je lahko ogroženo dihanje, vključno z otroki z nevromuskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

### **Pomožne snovi**

Zdravilo Tramal peroralne kapljice, raztopina vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Če so peroralne kapljice namenjene kronični uporabi (npr. za več kot dva tedna), lahko škodujejo zobem.

Makrogolglicerol hidroksistearat lahko povzroči želodčne motnje in diarejo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml peroralnih kapljic, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravila Tramal ne smemo kombinirati z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so v zadnjih 14 dneh pred zdravljenjem z opioidom petidinom dobivali zaviralce MAO, so opazili življenjsko ogrožajoče medsebojno delovanje na osrednje živčevje, funkcije dihal ter srca in ožilja. Enako medsebojno delovanje zaviralcev MAO in zdravila Tramal ni izključeno.

Pri sočasnem jemanju zdravila Tramal in drugih zdravil, ki zaviralno delujejo na osrednje živčevje, vključno z alkoholom, se lahko okrepi njegovo delovanje na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem.

Odmerek zdravila Tramal in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4). Rezultati farmakokinetičnih študij so do sedaj pokazali, da je ob sočasnem ali predhodnem jemanju cimetidina (encimskega zaviralca) pojav klinično pomembnih interakcij malo verjeten. Sočasno ali predhodno jemanje karbamazepina (encimskega induktorja) lahko zmanjša analgetični učinek tramadola in skrajša čas njegovega delovanja.

Tramadol lahko povzroči konvulzije in lahko poveča možnost, da konvulzije povzročijo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (npr. bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

Sočasna terapevtska uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotoniniski sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Med sočasnim zdravljenjem s tramadolom in kumarinskimi derivati (npr. z varfarinom), je potrebna previdnost zaradi poročil o povišanem INR z večjo krvavitvijo in ekhimozami pri nekaterih bolnikih.

Druge učinkovine, za katere je znano, da zavirajo CYP3A4, na primer ketokonazol in eritromicin, lahko zavrejo presnovo tramadola (N-demetilacijo) in verjetno tudi presnovo aktivnega O-demetiliranega presnovka. Kliničnega pomena te interakcije niso raziskovali (glejte poglavje 4.8).

V omejenem številu študij se je pokazalo, da se je po pred- ali pooperativnem dajanju antiemetika ondasetrona, ki je antagonist receptorja 5-HT<sub>3</sub>, povečala potreba po tramadolu pri bolnikih s pooperativno bolečino.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

Študije na živalih so pokazale, da tramadol v zelo velikih odmerkih vpliva na razvoj organov, zakostenitev in umrljivost mladičkov. Tramadol prehaja skozi placento. Podatkov o varnosti uporabe tramadola med nosečnostjo ni zadosti, zato ga nosečnice ne smejo jemati.

Uporaba tramadola pred ali med porodom ne vpliva na krčenje maternice. Novorojenčkom lahko spremeni hitrost dihanja, kar pa običajno klinično ni pomembno. Kronična uporaba med nosečnostjo lahko povzroči pojav odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku.

##### *Dojenje*

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v mleko. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

##### *Plodnost*

Nadzor v obdobju trženja ne nakazuje, da bi tramadol vplival na plodnost. Študije na živalih niso pokazale vpliva tramadola na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Četudi bolniki jemljejo zdravilo Tramal v skladu z navodili, lahko kljub temu vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko povzroči zaspanost in omtico. To velja zlasti, kadar bolniki med zdravljenjem z zdravilom Tramal uživajo še druga psihotropna zdravila ali pijejo alkohol.

#### **4.8 Neželene učinki**

Najpogostejša neželena učinka, ki sta se pojavila pri več kot 10 odstotkih bolnikov, sta navzea in omtica.

Neželene učinki so navedeni po pogostnosti:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

##### Srčne bolezni

*Občasni:* vpliv na delovanje obtočil (palpitacije, tahikardija). Navedena neželena učinka se lahko pojavita zlasti pri intravenski aplikaciji in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

*Redki:* bradikardija

##### Preiskave

*Redki:* zvišan krvni tlak

#### Žilne bolezni

*Občasni:* vpliv na delovanje obtočil (posturalna hipotenzija ali kardiovaskularni kolaps). Navedena neželena učinka se lahko pojavita zlasti pri intravenski aplikaciji in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

#### Presnovne in prehranske motnje

*Redki:* spremenjen apetit

*Neznana pogostnost:* hipoglikemija

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Redki:* depresija dihanja, dispneja

*Neznana pogostnost:* kolcanje

V primeru bistveno prekoračenih priporočenih odmerkov in sočasni uporabi učinkovin, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5), se lahko pojavi depresija dihanja.

Poročali so tudi o poslabšanju astme, čeprav vzročna povezanost ni bila potrjena.

#### Bolezni živčevja

*Zelo pogosti:* omotica

*Pogosti:* glavobol, zaspanost

*Redki:* motnje govora, parestezije, tremor, konvulzije, nehoteno krčenje mišic, motnje v koordinaciji, sinkopa

Konvulzije so se večinoma pojavile pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke tramadola ali po sočasnem jemanju učinkovin, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

*Neznana pogostnost:* serotoniniski sindrom

#### Psihiatrične motnje

*Redki:* halucinacije, zmedenost, motnje spanja, delirij, anksioznost in nočne more

Po dajanju zdravila Tramal se lahko pojavijo različni psihični neželeni učinki, katerih jakost in narava sta pri bolnikih različna (odvisno od posameznikovih osebnostnih lastnosti in dolžine zdravljenja).

Mednje spadajo razpoloženske motnje (navadno evforično razpoloženje, občasno disforija), spremembe aktivnosti (navadno se zmanjša, občasno pa poveča) in spremembe v sposobnosti prepoznavanja in zaznavanja (npr. nesposobnost odločanja, motnje dojetanja).

Med zdravljenjem se lahko razvije odvisnost od zdravila. Lahko se pojavijo simptomi odtegnitvenega sindroma od zdravil, podobni tistim, ki se pojavijo po odtegnitvi opiatov: agitacija, anksioznost, nervoznost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, ki so se zelo redko pojavili po prenehanju zdravljenja s tramadolom: napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi v osrednjem živčevju (npr. zmedenost, blodnje, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

#### Očesne bolezni

*Redki:* mioza, midriaza, zamegljen vid

#### Bolezni prebavil

*Zelo pogosti:* navzea

*Pogosti:* bruhanje, zaprtje, suha usta

*Občasni:* siljenje na bruhanje, prebavno nelagodje (občutek tiščanja v trebuhu, napenjanje), driska

#### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* hiperhidroza

*Občasni:* kožne reakcije (npr. srbečica, izpuščaj, koprivnica)

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Redki:* motorična oslabeledost

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri posameznih bolnikih se je ob terapevtski uporabi tramadola povečala vrednost jetrnih encimov.

### Bolezni sečil

*Redki:* motnje uriniranja (dizurija in zastajanje seča)

### Bolezni imunskega sistema

*Redki:* alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angionevrotični edem) in anafilaksija

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* utrujenost

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi*

Načeloma so znaki zastrupitve s tramadolom podobni tistim, ki se pojavijo pri zastrupitvi z ostalimi analgetiki (opioidi), ki delujejo na osrednje živčevje. Med te znake uvrščamo miozo, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in depresijo dihanja do zastoja dihanja.

Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

### *Zdravljenje*

Potrebni so splošni ukrepi nujne medicinske pomoči. Vzdrževati je treba prehodnost dihalnih poti (aspiracija!). Potrebno je ohraniti dihanje in delovanje obtočil in ukrepati, če se le-to spremeni. Kadar pride do depresije dihanja, lahko kot protistrup uporabimo nalokson. V poskusih na živalih nalokson ni vplival na pojav konvulzij. Kadar ima bolnik konvulzije, uporabimo diazepam intravensko.

V primeru zastrupitve s peroralnimi oblikami je gastrointestinalno razstrupljanje z aktivnim ogljem ali izpiranje želodca priporočljivo le do 2 uri po zaužitju tramadola. Gastrointestinalno razstrupljanje je kasneje lahko učinkovito v primeru zastrupitve z izjemno velikimi količinami ali z oblikami s podaljšanim sproščanjem.

S hemodializo ali hemofiltracijo se iz seruma izloči zelo majhna količina tramadola. Zaradi tega zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom Tramal samo s hemodializo ali hemofiltracijo ni primeren način razstrupljanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi opioidi; oznaka ATC: N02AX02

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje v osrednjem živčevju. Tramadol je neselektivni čisti agonist na  $\mu$ -,  $\delta$ - in  $\kappa$ -opioidnih receptorjih in ima večjo afiniteto za  $\mu$ -receptorje. Druga dva mehanizma delovanja, ki pripomoreta k njegovemu analgetičnemu učinku, sta zaviranje ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in povečano sproščanje serotonina.

Tramadol ima antitusični učinek. V nasprotju z morfinom ima tramadol široko terapevtsko območje, v katerem ne povzroča depresije dihanja in manj vpliva na peristaltiko. Učinki tramadola na delovanje obtočil so blagi. V primerjavi z morfinom ima tramadol šestkrat do desetkrat manjšo učinkovitost.

### Pediatrična populacija

Učinke enteralnega in parenteralnega dajanja tramadola so proučevali v kliničnih preskušanjih, ki so vključevala več kot 2.000 pediatričnih bolnikov v starostnem obdobju od novorojenčkov do 17 let. Indikacije za zdravljenje bolečine, ki so jih proučevali v teh preskušanjih, so vključevale bolečino po kirurškem posegu (v glavnem v trebušni votlini), po kirurški ekstrakciji zoba, kot posledico zlomov, opeklin in telesnih poškodb kot tudi drugih bolečinskih stanj, ki verjetno zahtevajo vsaj 7-dnevno analgetično zdravljenje.

V enkratnih odmerkih do 2 mg/kg ali večkratnih odmerkih do 8 mg/kg na dan (do največjega odmerka 400 mg na dan) se je učinkovitost tramadola izkazala za boljšo kot pri placebo in za boljšo ali enako kot pri paracetamolu, nalbufinu, petidinu ali morfinu v majhnih odmerkih. Izvedena klinična preskušanja so potrdila učinkovitost tramadola. Varnostni profil tramadola je bil podoben pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starejših od 1 leta (glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intramuskularni uporabi pri ljudeh se tramadol absorbira hitro in popolnoma. Najvišja koncentracija učinkovine v serumu ( $C_{max}$ ) je dosežena po 45 minutah, biološka uporabnost je skoraj 100 %. Pri ljudeh se po peroralni uporabi absorbira približno 90 % tramadola. Razpolovni čas absorpcije je  $0,38 \pm 0,18$  h.

Po peroralnem zaužitju tramadola v tekoči obliki je serumska koncentracija najvišja po 1 uri, kar kaže na hitro absorpcijo peroralnih tekočih farmacevtskih oblik.

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Okrog 20 % tramadola se veže na beljakovine v plazmi.

Tramadol prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in placento. V mleku doječih mater so odkrili le zelo majhne količine učinkovine in njenega O-demetil presnovka (0,1 % in 0,02 %, odvisno od danega odmerka zdravila).

Pri ljudeh se tramadol običajno presnavlja s pomočjo N- in O-demetilacije in s konjugacijo presnovkov O-demetilacije z glukuronsko kislino. Farmakološko je učinkovit samo O-demetil tramadol. Med preostalimi presnovki obstajajo pomembne kvantitativne razlike med posamezniki. Do sedaj so v seču bolnikov, ki so se zdravili s tramadolom, odkrili enajst presnovkov. V poskusih na živalih se je pokazalo, da je O-demetil tramadol dva- do štirikrat učinkovitejši kot matična učinkovina. Njegov razpolovni čas  $t_{1/2\beta}$  (določen pri šestih zdravih prostovoljcih) je 7,9 ur (območje od 5,4 do 9,6 ur) in je približno tak, kot je razpolovni čas tramadola.

Zaviranje enega ali obeh izoenzimov CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v biotransformaciji tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov.



Tramadol in njegovi presnovki se skoraj v celoti izločijo skozi ledvice. V seču so izmerili 90 % celokupnega radioaktivno označenega odmerka tramadola. Razpolovni čas izločanja zdravila  $t_{1/2\beta}$  je približno 6 h, ne glede na pot vnosa zdravila. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je ta čas lahko tudi do 1,4-krat daljši. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic, se lahko razpolovni čas tramadola nekoliko podaljša. Pri bolnikih, ki imajo jetrno cirozo, je razpolovni čas izločanja tramadola  $13,3 \pm 4,9$  ur in O-demetil tramadola  $18,5 \pm 9,4$  ure. Pri zelo napredovali cirozi jeter se ti časi še podaljšajo; do 22,3 ure pri tramadolu in 36 ur pri O-demetil tramadolu. Pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina  $< 0,083$  ml/s (5 ml/min)) je razpolovni čas izločanja tramadola  $11 \pm 3,2$  ure in O-demetil tramadola  $16,9 \pm 3$  ure, kar se pri napredovanju okvare ledvične funkcije lahko podaljša na 19,5 ur za tramadol in na 43,2 ure za O-demetil tramadol.

Tramadol ima v okviru terapevtskega odmerjanja linearni farmakokinetični profil.

Povezava med serumskimi koncentracijami in analgetičnim učinkom je odvisna od odmerka in se zelo razlikuje med posameznimi bolniki. Serumske koncentracije od 100 do 300 ng/ml so običajno učinkovite.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetika tramadola in O-demetil tramadola po enkratnem in večkratnem peroralnem dajanju osebam v starosti od 1 leta do 16 let je bila na splošno podobna tisti pri odraslih, kadar so jim prilagodili odmerke na telesno maso, toda z večjo variabilnostjo med otroci, starimi 8 let in mlajšimi.

Farmakokinetiko tramadola in O-demetil tramadola so proučevali pri otrocih, mlajših od 1 leta, vendar ni bila popolnoma okarakterizirana. Informacije iz študij, ki so vključevale to starostno skupino, kažejo, da se stopnja tvorbe O-demetil tramadola preko CYP2D6 pri novorojenčkih nenehno povečuje in da je enaka aktivnost CYP2D6 kot pri odraslih domnevno dosežena pri starosti 1 leta. Poleg tega je lahko počasnejše izločanje in kopičenje O-demetil tramadola pri otrocih, mlajših od 1 leta, posledica nerazvitega sistema glukoronidacije in nerazvitega delovanja ledvic.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri podganah in psih, ki so 6 do 26 tednov prejeli tramadol peroralno ali parenteralno, in psih, ki so 12 mesecev prejeli tramadol peroralno, niso ugotovili sprememb v krvni sliki, klinično-kemičnih in histoloških preskusih, ki bi bile povezane s prejeto učinkovino. Znaki spremenjenega delovanja osrednjega živčevja so se pokazali šele pri odmerkih, ki so močno preseglj terapevtske odmerke. Taki znaki so nemir, slinjenje, konvulzije, zmanjšano pridobivanje telesne mase. Podgane so brez posledic prenesle peroralni odmerek 20 mg/kg telesne mase in psi odmerke 10 mg/kg telesne mase. Psi so brez posledic prenesli rektalne odmerke 20 mg/kg telesne mase.

Pri podganjih samicah so bili toksični odmerki tramadola večji od 50 mg/kg/dan. Ob jemanju teh odmerkov je bilo opaziti tudi večjo umrljivost mladičkov. Mladički so kazali znake upočasnjene razvoja v obliki motenj zakostenitve kosti in zakasnjene odprtja nožnice in oči. Pri samcih in samicah niso opazili vpliva na plodnost. Odmerki, večji od 125 mg/kg, so povzročali toksične učinke pri kunčjih samičkah in kostne nepravilnosti pri potomcih.

Pri nekaterih *in vitro* preskušanjih se je pokazalo mutageno delovanje, ki pa ga *in vivo* študije niso potrdile. Glede na do sedaj zbrane podatke lahko tramadol opredelimo kot nemutageno učinkovino.

Študije o morebitnem rakotvornem potencialu tramadolijevega klorida so izvajali na podganah in miših. V študiji pri podganah niso ugotovili zvečane pojavnosti tumorjev, ki bi bila povezana z učinkovino. V študiji pri miših sta se zvečali pojavnost adenoma jetrnih celic pri samcih (odvisno od odmerka, neznačilen porast pojavnosti tumorja pri odmerkih večjih od 15 mg/kg) in pogostnost

pljučnih tumorjev pri vseh skupinah samic, ki so dobivale različne odmerke učinkovine (značilno, vendar neodvisno od odmerka).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- glicerol 85 odstotni
- kalijev sorbat (E202)
- makrogolglicerol hidroksistearat
- propilenglikol (E1520)
- natrijev ciklamat (E952)
- natrijev saharinat (E954)
- saharoza
- prečiščena voda
- eterično olje njijske mete, delno odstranjeni mentol
- umetna aroma janeža

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 96 ml raztopine v steklenici (lito rjavo steklo, tip III) z odmerno črpalko.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### **Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **Navodila za ravnanje z zdravilom**

Pred prvo uporabo zdravila Tramal večkrat pritisnite na odmerno črpalko, dokler se ne pojavi raztopina. Žlico, kozarec ali kaj podobnega postavite pod odprtino mehanizma za odmerjanje in pritisnite na odmerno črpalko v skladu z navodili za odmerjanje (1 pritisk na odmerno črpalko sprosti 0,125 ml peroralnih kapljic, ki vsebujejo 12,5 mg tramadolijevega klorida).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/01556/006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 7. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 2. 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12. 7. 2021