

# POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

TRAMACUR 100 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 100 mg tramadolijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda.

Trda kapsula s svetlo modro kapo in telesom, ki vsebuje bele pelete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih bolečin.

(glejte primere v poglavju 5.1 )

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kapsule TRAMACUR morate uporabljati vsakih 24 ur. Kapsule je treba pogoltniti cele in ne sme se jih žvečiti.

Odmerek je potrebno prilagoditi intenzivnosti bolečine in občutljivosti posameznega bolnika na zdravljenje. To velja za vsa zdravila proti bolečinam. Ustrezen odmerek je tisti, ki za 24 ur odpravi bolečino brez neželenih učinkov ali ob neželenih učinkih, ki jih bolnik lahko prenaša. Na splošno je potrebno izbrati najmanjši učinkovit odmerek, ki nudi analgezijo.

Kadar bolniki preidejo z zdravljenja s tramadolom s takojšnjim sproščanjem, je treba izračunati dnevni odmerek in zdravljenje začeti z najbližjim odmerkom zdravila TRAMACUR. Priporočamo, da odmerek povečujete počasi, da bi zmanjšali prehodne neželene učinke.

Zdravila TRAMACUR v nobenem primeru ne smete dajati dlje, kot je nujno potrebno (glejte tudi poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Če je dolgotrajno zdravljenje s tramadolom potrebno kot posledica narave in stopnje bolezni, morate bolnike pozorno in

redno spremljati ter, kadar je mogoče, tudi prekiniti zdravljenje, da bi ugotovili, ali je nadaljevanje zdravljenja nujno.

Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 400 mg, razen kadar to zahtevajo klinične okoliščine.

#### Odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov

Odrasli in otroci, starejši od 12 let: Običajni začetni odmerek je ena 100- do 200-miligramska kapsula dnevno. Če ta odmerek ne odpravi bolečine, ga povečujte, dokler ne dosežete želenega učinka.

Starejši bolniki: Bolnikom, mlajšim od 75 let, ki ne kažejo kliničnih znakov okvarjenega delovanja jeter ali ledvic, odmerka običajno ni potrebno prilagoditi. Pri bolnikih, starejših od 75 let, se čas izločanja lahko podaljša. Torej, če bo potrebno, je treba interval odmerjanja podaljšati skladno z bolnikovimi potrebami.

#### Bolniki z oslabljenim delovanjem ledvic/na dializnem zdravljenju:

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri teh bolnikih je potreben tehten premislek o podaljšanju intervala odmerjanja skladno z bolnikovimi potrebami. Tramadol se ne priporoča bolnikom z zmerno do hudo oslabljenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min). (Glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

#### Bolniki z okvaro jeter:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri teh bolnikih je potreben tehten premislek o podaljšanju intervala odmerjanja skladno z bolnikovimi potrebami. Tramadol je kontraindiciran pri bolnikih s hudo oslabljenim delovanjem jeter (glejte tudi poglavje 4.3 Kontraindikacije). Tramadol se ne priporoča bolnikom z zmerno oslabljenim delovanjem jeter (glejte tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Otroci, mlajši od 12 let: Uporaba tramadola ni priporočljiva.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za tramadol ali katerokoli pomožno snov zdravila (glejte poglavje 6.1 Seznam pomožnih snovi);

- Akutna zastrupitev z alkoholom, hipnotiki, analgetiki, ki učinkujejo na osrednje živčevje, opioidi ali psihotropnimi zdravili;
- Tramadola ne smete dajati bolnikom, ki prejemajo zaviralce monoaminoksidaze (MAO) ali bolnikom, ki so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij);
- Močno zmanjšano delovanje jeter;
- Nenadzorovana epilepsija (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila);
- Dojenje, če je nujno dolgotrajno zdravljenje (glejte tudi poglavje 4.6 Nosečnost in dojenje).

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

##### **Opozorila:**

- Tramadol ni priporočljiv pri hudi respiratorni insufienci.
- Uporaba tramadola ni priporočljiva pri bolnikih z zmernim in hudim zmanjšanjem delovanja ledvic ter pri bolnikih z zmernim zmanjšanjem delovanja jeter.
- Tramadol ni primeren kot nadomestilo pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Čeprav je agonist opioidov, tramadol ne more preprečiti odtegnitvenih simptomov morfina.
- Pri bolnikih, zdravljenih s tramadolom, ki so dovzetni za epileptične napade, ali bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki zmanjšujejo prag epileptičnih napadov, zlasti selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, analgetike, ki delujejo na osrednje živčevje ali lokalno anestezijo, so poročali o konvulzijah. Epileptične bolnike, pri katerih bolezen nadzorujejo z zdravljenjem, in bolnike, dovzetne za epileptične napade, smemo zdraviti s tramadolom le, če obstajajo nujne indikacije. Pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke tramadola, so poročali o konvulzijah. Tveganje se lahko poveča, če odmerki tramadola presežejo zgornjo mejo priporočenega odmerka.
- Sočasna uporaba agonistov in antagonistov opioidov (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) ni priporočena (glejte poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

##### **Previdnostni ukrepi:**

- Tramadol je treba uporabljati previdno pri bolnikih, odvisnih od opioidov, bolnikih s travmo lobanje, bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivni motnji, motnjam žolčnega sistema, bolnikih v šoku, v spremenjenem stanju zavesti iz neznanega vzroka, bolnikih

s težavami, ki prizadenejo respiratorni center ali delovanje dihal ter bolnikov s povečanim intrakranialnim pritiskom.

- Tramadol lahko povzroči odtegnitvene simptome pri terapevtskih odmerkih. Tramadol ima nizek potencial za nastanek odvisnosti. Pri dolgotrajni uporabi se lahko razvijejo toleranca ter psihična in fizična odvisnost. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k zlorabi zdravil ali odvisnosti, je zdravljenje treba izvajati v kratkih presledkih pod strogim zdravniškim nadzorom.
- Lahko se pojavijo znaki odtegnitvenih reakcij, podobni znakom pri odtegnitvi opiatov: nemirnost, tesnoba, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in prebavne motnje.
- Pri priporočenih odmerkih tramadol verjetno ne bo povzročil klinično pomembne respiratorne depresije, vendar morate biti previdni pri dajanju tramadola bolnikom z obstoječo respiratorno depresijo ali povečanim izločanjem iz bronhijev ter pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce osrednjega živčevja.

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

Sočasna uporaba je kontraindicirana pri:

- neselektivnih zaviralcev MAO: tveganje pojava serotoninergičnega sindroma: driska, tahikardija, potenje, tremor, zmedenost, celo koma.
- selektivnih zaviralcev MAO: ekstrapolacija neselektivnih zaviralcev MAO: tveganje pojava serotoninergičnega sindroma: driska, tahikardija, potenje, tremor, zmedenost, celo koma.
- selektivnih zaviralcev B-MAO: ekscitacija osrednjega živčevja, znaki, podobni serotoninergičnemu sindromu: driska, tahikardija, potenje, tremor, zmedenost, celo koma.

Če bolniki jemljejo zaviralce MAO, ne smejo prejemati tramadola vsaj dva tedna po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije)

Sočasna uporaba ni priporočena z:

- alkoholom: alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov. Zaradi vpliva na budnost sta vožnja in uporaba strojev lahko nevarni. Izogibajte se uživanju alkoholnih pijač in zdravil, ki vsebujejo alkohol.
- karbamazepinom in drugimi zdravili, ki inducirajo encime: zmanjšanje koncentracije tramadola v plazmi lahko zmanjša in skrajša njegov učinek.

- agonisti in antagonisti opioidov (buprenorfin, nalbufin, pentazocin): zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi blokiranja receptorjev in tveganje pojava odtegnitvenega sindroma.

Pri sočasni uporabi naslednjih učinkovin morate biti previdni:

- Sočasna terapevtska uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), zaviralci monoaminske oksidaze (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotoninsko toksičnost. Pojav serotoninskega sindroma je verjetna, ko se pojavi eden od sledečih simptomov:
  - spontani klonus,
  - inducibilen ali očesni klonus s hudo tesnobo ali čezmernim znojenjem,
  - tremor in hiperrefleksija,
  - hipertonijska in povečana telesna temperatura ( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  in inducibilen ali očesni klonus).

Prekinitev uporabe serotoninergičnih zdravil običajno vodi v hitro izboljšanje. Zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti simptomov.

- Drugi derivati opioidov (vključno z antitusiki in njihovimi nadomestki), benzodiazepini in barbiturati. Povečano tveganje respiratorne depresije, ki je v primeru prevelikega odmerjanja lahko smrtna.
- Drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so derivati opioidov, vključno z antitusiki in njihovimi nadomestki, barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, hipnotiki, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje, talidomid in baklofen. Ta zdravila lahko povzročijo depresijo osrednjega živčevja. Zaradi vpliva na budnost sta vožnja in uporaba strojev lahko nevarni.
- Zaradi poročil o podaljšanju INR je pri sočasni uporabi tramadola in snovi, podobnih varfarinu, potrebno občasno preverjanje protrombinskega časa.
- Druga zdravila, za katera je znano, da zavirajo CYP3A4, na primer ketokonazol in eritromicin, lahko zavrejo presnovo tramadola (N-demetilacijo) in verjetno tudi presnovo aktivnega O-demetiliranega presnovka. Klinični pomen te interakcije ni znan.
- Tramadol lahko povzroči epileptične napade in poveča verjetnost pojava epileptičnih napadov zaradi uporabe zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov ali

drugih zdravil, ki znižajo prag tolerantnosti za pojav epileptičnih napadov (kot na primer bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol). V omejenem številu raziskav je aplikacija antiemetika (5-HT<sub>3</sub> antagonista ondansetrona) pred in po operaciji povečala potrebo po tramadolu pri bolnikih s bolečinami po operaciji.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

*Nosečnost:*

V prvem trimesečju nosečnosti se je priporočljivo izogibati uporabi zdravila TRAMACUR. Od drugega trimesečja dalje je previdna uporaba možna.

Pri človeku ni zadostnih podatkov za oceno teratogenega učinka uporabe tramadola v prvem trimesečju nosečnosti. V študijah na živalih niso opazili teratogenih učinkov, vendar se je zaradi toksičnih učinkov na mater pri visokih odmerkih pojavila fetotoksičnost (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Kakor pri drugih opioidnih analgetikih:

V prvem trimesečju lahko kronična uporaba tramadola pri vseh koncentracijah povzroči odtegnitvene simptome pri novorojencu. Veliki odmerki ob koncu nosečnosti lahko povzročijo respiratorno depresijo pri novorojencih, tudi pri kratkotrajni uporabi.

*Dojenje:*

Med dojenjem se v mleko izloči približno 0,1 % odmerka tramadola, ki ga prejme mati.

Videti je, da je enkratna uporaba varna za novorojenca. Če je potrebna ponavljajoča se uporaba, ki traja več dni, je treba dojenje prekiniti.

Če je dolgotrajno zdravljenje po porodu nujno, je dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije)

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Tramadol lahko povzroči omotico. Alkohol in druga zdravila, ki zavirajo osrednje živčevje, lahko ta učinek okrepijo. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati s stroji, če zdravilo vpliva nanje.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejša neželena učinka tega zdravila, ki se pojavita pri več kot 10 % bolnikov, sta slabost in omotica.

Srčne in žilne bolezni:

občasne ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): regulacija srčno-žilnega sistema (palpitacije, tahikardija, hipotenzija, povezana s kardiovaskularnim kolapsom). Ti neželeni učinki se lahko pojavijo zlasti pri intravenski aplikaciji in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

redke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): bradikardija, povečanje krvnega tlaka

#### Bolezni živčevja:

zelo pogoste ( $> 1/10$ ): omotica

pogoste ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): glavobol, somnolenca

redke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): spremembe apetita, parestezija, tremor, respiratorna depresija, epileptiformne konvulzije, neprostovoljne kontrakcije mišic, težave s koordinacijo gibov, sinkopa. Če so odmerki bistveno večji od priporočenih in dobivajo bolniki še druga zdravila, ki vplivajo na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij), lahko pride do respiratorne depresije. Po velikih odmerkih tramadola ali pri sočasni uporabi tramadola in zdravil, ki zmanjšujejo prag epileptičnih napadov (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi ter 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij), so se pojavili napadi, podobni epileptičnim.

#### Psihiatrične motnje:

redke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): halucinacije, zmedenost, motnje spanja, tesnoba in nočne more.

Po uporabi tramadola se lahko pojavijo psihični neželeni učinki različne narave in jakosti (glede na osebnost in trajanje zdravljenja), ki vključujejo spremembe razpoloženja (običajno vznesenost, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno supresija, občasno povečanje) in spremembe kognitivnih in senzoričnih zmožnosti (na primer nesposobnost odločanja, motnje percepcije). Lahko se razvije odvisnost.

#### Očesne bolezni:

redke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): zamegljen vid

#### Bolezni dihal:

redke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): dispneja.

Poročali so tudi o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso ugotovili.

#### Bolezni prebavil:

zelo pogoste ( $\geq 1/10$ ): navzea

pogoste ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): bruhanje, zaprtje, suha usta

občasne ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ): siljenje na bruhanje (vzdigovanje), razdraženost prebavil (občutek tiščanja v trebuhu, napenjanje), driska

Bolezni kože in podkožja:

pogoste ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): potenje

občasne ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ): kožne reakcije (na primer srbečica, izpuščaji, urtikarija).

Bolezni mišično-skeletnega sistema:

redke ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): mišična šibkost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

V nekaterih posameznih primerih se je pri terapevtski uporabi tramadola začasno zvečala vrednost jetrnih encimov.

Bolezni sečil:

redke ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): motnje uriniranja (težave pri uriniranju, dizurija in retenca urina)

Splošne težave:

pogoste ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): utrujenost

redke ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): alergijske reakcije (na primer dispneja, bronhospazmi, oteženo dihanje, angionevrotski edem in anafilaksa) in odtegnitveni sindrom, ki je podoben kot pri drugih opiatih in se kaže kot: vznemirjenost, tesnoba, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in prebavne motnje. Drugi simptomi, ki so jih redko zabeležili v okviru odtegnitvenega sindroma so: napadi panike, huda tesnoba, halucinacije, parestezije, tinitus in nenavadni simptomi.

Presnovne in prehranske motnje:

neznana pogostnost: hipoglikemija

## 4.9 Preveliko odmerjanje



Običajni znaki prevelikega odmerjanja so, kakor pri drugih opioidnih analgetikih, zoženje ali razširitev zenic, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, sedacija in koma, epileptični napadi in respiratorna depresija.

Izvajati je treba podporne ukrepe: zagotovite prehodnost dihal in vzdržujte delovanje srca in ožilja. Pri respiratorni depresiji se lahko med oživljanjem daje nalokson. Konvulzije lahko nadzorujemo z diazepamom.

S hemodializo ali hemofiltracijo se iz seruma izloči le minimalna količina tramadola.

Zdravljenje akutne zastrupitve s tramadolom samo s hemodializo ali hemofiltracijo zato ni primeren način razstrupljanja.

Odstranjevanje neabsorbiranega zdravila z izpiranjem želodca je lahko koristno, zlasti pri zaužitju formulacije s podaljšanim delovanjem.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Drugi opoidi; oznaka ATC: N02AX02

Tramadol je analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Je neselektivni pravi agonist opioidnih receptorjev mikro, beta in kapa (z večjo afiniteto do receptorjev mikro). Analgetično deluje tudi tako, da zavira ponovni privzem noradrenalina in poveča izločanje 5-HT.

Tramadol ima tudi antituzični učinek. V nasprotju z morfijem različno veliki analgetični odmerki tramadola ne povzročajo respiratorne depresije. Prav tako tramadol ne vpliva na črevesno peristaltiko, vpliv na srce in ožilje pa je majhen. Morfin je šest- do desetkrat učinkovitejši od tramadola.

Antinociceptivni učinek zdravila TRAMACUR so pokazali na bolnikih z osteoartritisom.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

- Absorpcija: Po peroralni uporabi se tramadol skoraj povsem absorbira, njegova biološka razpoložljivost pa je približno 70-odstotna. Tramadol se presnavlja v O-demetiltramadol, ki ima analgetični učinek pri glodalcih. Razpolovni čas izločanja tramadola je približno 6 ur. Zaradi dolgega časa absorpcije se pri kapsulah TRAMACUR razpolovni čas poveča na 9 ur.

Po zaužitju 200-miligramske kapsule TRAMACUR na tešče je največja povprečna koncentracija tramadola v plazmi ( $C_{max}$ ) 299,59 ng/ml (v razponu od 240 do 300 ng/ml). S tem je povezana tudi srednja vrednost  $T_{max}$  9,59 ur (9 – 12 ur). Po prilagoditvi odmerka je bila učinkovitost tramadola v 200-miligramski kapsuli TRAMACUR, v primerjavi s 50 mg tramadola v formulaciji s takojšnjim sproščanjem, primerljiva. V prisotnosti hrane sta ostala razpoložljivost in nadzorovano sproščanje tramadola iz kapsul TRAMACUR nespremenjena, in ni bilo dokazov o nenadnem in obsežnem sproščanju učinkovine.

Poleg tega je študija stalne koncentracije pokazala, da ima 200-miligramska kapsula TRAMACUR obsežno sistemsko predispozicijo, ki ustreza zdravilu s takojšnjim sproščanjem (50-miligramska kapsula s takojšnjim sproščanjem). Bolniki, ki so sodelovali v študiji, niso bili v boljšem zdravstvenem stanju kot bolniki v referenčni skupini.

- Distribucija: Tramadol ima po peroralnem odmerjanju pri zdravih prostovoljcih veliko afiniteto za vezavo na tkiva in navidezni volumen porazdelitve  $203 \pm 40$  l. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 20 %.

- Biološka transformacija: Pri ljudeh se tramadol običajno presnavlja z N- in O-demetilacijo ter s konjugacijo presnovkov O-demetilacije z glukuronsko kislino. Farmakološko aktiven je samo O-desmetiltramadol. Med preostalimi presnovki obstaja pri posameznikih pomembna interindividualna kvantitativna razlika. Do sedaj so v seču odkrili enajst presnovkov.

Raziskave pri živalih so pokazale, da je O-demetiltramadol dva- do štirikrat učinkovitejši kot tramadol. Njegova razpolovna doba  $t_{1/2\beta}$  (raziskava pri šestih zdravih prostovoljcih) traja 7,9 ur (5,4 do 9,6 ur) in je približno enaka razpolovni dobi tramadola.

Zaviranje enega ali obeh izoenzimov citokroma P450, CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v presnovi tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov. O klinični pomembnosti teh interakcij niso poročali.

- Izločanje: Tramadol in njegovi presnovki se skoraj v celoti izločijo skozi ledvice. V seč se izloči 90 % skupne radioaktivnosti uporabljenega odmerka. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic se lahko razpolovna doba nekoliko podaljša. Pri bolnikih z jetrno cirozo traja razpolovna doba  $13,3 \pm 4,9$  ur (tramadol) in  $18,5 \pm 9,4$  ur (O-demetiltramadol) ter v izrednih primerih 22,3 ure in 36 ur. Pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina  $< 5$  ml/min) sta bili vrednosti  $11 \pm 3,2$  ure in  $16,9 \pm 3$  ure ter v izrednem primeru 19,5 ure in 43,2 ure.

- Linearnost/nelinearnost: Tramadol ima pri terapevtskih odmerkih linearni farmakokinetični profil. Študija proporcionalnosti enkratnega odmerka je potrdila linearni farmakokinetični odziv (tramadola in O-demetiltramadola) po uporabi 100-, 150- in 200-miligramskih kapsul.

Povezava med serumskimi koncentracijami in analgetičnim delovanjem je odvisna od odmerka, vendar je v posameznih primerih zelo različna. Običajno so učinkovite serumske koncentracije med 100 in 300 ng/ml.

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

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Pri študijah tramadola na podganah in kuncih niso odkrili teratogenih učinkov, vendar se je embriotoksičnost pokazala v obliki zapoznele osifikacije. Na plodnost, razmnoževanje in razvoj mladičev ni bilo učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro kapsule

mikrokristalna celuloza

saharoza monostearat

hipromeloza

smukec

polisorbat 80

poliakrilat

simetikon

magnezijev stearat

#### Ovoj kapsule

indigotin (E 132)

titanov dioksid (E 171)

želatina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

10, 20, 30, 50, 60 in 100 trdih kapsul v pretisnem omotu (PVC/aluminij).

V vseh državah članicah na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih navodil.

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

Pliva Ljubljana d.o.o.

Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija

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

5363-I-1229/08

## **9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 12.12.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 29.07.2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.04.2014