

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doloris 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila Doloris vsebuje 50 mg tramadolijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena kapsula vsebuje 0,012792 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Podolgovate, trde želatinske kapsule (št. 4, dimenzije 14,4mm ± 0,4 mm), sestavljene iz telesa in kape. Telo kapsule je barve slonovine, kapa kapsule je zelene barve, vsebina kapsule je bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje srednje hudih do hudih bolečin.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerek zdravila je treba prilagoditi jakosti bolečine in bolnikovi individualni občutljivosti. Praviloma je treba izbrati najmanjši analgetično učinkoviti odmerek.

Če ni določeno drugače, odmerjamo zdravilo Doloris po naslednji shemi:

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

50-100 mg tramadolijevega klorida na 4-6 ur (1-2 kapsuli).

Praviloma naj ne bi presegli največjega dnevnega odmerka tramadolijevega klorida, ki je 400 mg (8 kapsul).

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravilo Doloris ni primerno za otroke, mlajše od 12 let.

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom (do 75 let), ki nimajo klinično dokazane jetrne ali ledvične insuficience, odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih, starih več kot 75 let, je čas izločanja zdravila lahko podaljšan, zato je treba glede na bolnikovo stanje po potrebi podaljšati presledek med posameznimi odmerki.

Bolniki z ledvično insuficienco/na dializi in z okvaro jeter

Pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno insuficienco je čas izločanja tramadola podaljšan. Pri teh bolnikih je treba presoditi o ustreznem podaljšanju presledka med odmerki.

Način uporabe

Trde kapsule se zaužije cele z zadostno količino tekočine. Ne sme se jih razpoloviti ali žvečiti. Zaužijejo se lahko neodvisno od hrane.

Trajanje uporabe

Zdravilo Doloris se ne sme uporabljati dlje, kot je to potrebno za zdravljenje bolečine. Kadar je zaradi narave in stopnje 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 lahko po potrebi tudi prekinemo.

4.3. Kontraindikacije

Uporaba zdravila Doloris je kontraindicirana:

- pri preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri akutni zastrupitvi z alkoholom, uspavali, analgetiki, opioidi in drugimi psihotropnimi zdravili;
- pri bolnikih, ki dobivajo zaviralce MAO (zaviralce monoaminooksidaze) ali so jih dobivali v zadnjih 14 dneh (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih z nezadostno zdravljeno epilepsijo;
- pri nadomestnem zdravljenju odvisnosti od narkotikov.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za opioide, je treba tramadol uporabljati zelo previdno.

Pri bolnikih z depresijo dihanja ali kadar so hkrati predpisani tudi depresorji centralnega živčnega sistema ali kadar je največji priporočeni dnevni odmerek občutno presežen, mora biti zdravljenje previdno zaradi možnosti pojava depresije dihanja.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tramadol v priporočenih odmerkih, so se pojavile konvulzije. Nevarnost za pojav konvulzij se poveča, če bolnik zaužije odmerek tramadolijevega klorida, ki je večji od priporočenega največjega dnevnega odmerka (400 mg). Tramadol lahko poveča tudi nevarnost za pojav konvulzij pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki znižujejo prag pojava konvulzij (glejte poglavje 4.5). Bolnike z epilepsijo ali tiste, ki so nagnjeni h krčem, se zdravi s tramadolom le v določenih pogojih.

Razvijejo se lahko toleranca, duševna in telesna odvisnost, zlasti po dolgotrajnem jemanju. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k zlorabi zdravil ali so že odvisni od njih, naj bo 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 se ne uporablja kot nadomestno zdravilo pri zdravljenju odvisnosti od opioidov. Čeprav je tramadol agonist opioidnih receptorjev, ne more preprečiti razvoja simptomov po odtegnitvi morfina.

Motnje dihanja v spanju

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja v spanju, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA) 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.

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, nevromuskulatorne 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 %

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.

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.

Zdravilo Doloris je potrebno uporabljati previdno pri starejših bolnikih in bolnikih z okvarjeno jetrno in ledvično funkcijo.

Zdravilo Doloris je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, saj lahko povzroči hipoglikemijo.

Zdravilo Doloris vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijsko reakcijo. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Doloris se ne sme uporabljati za zdravljenje bolečine pri bolniku, ki sočasno prejema zaviralce MAO (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so v zadnjih 14 dneh pred zdravljenjem z opioidom petidinom dobivali zaviralce MAO, so opazili smrtno nevaren vpliv na osrednje živčevje, dihalne funkcije in delovanje srca in ožilja. Enako medsebojno delovanje zaviralcev MAO in zdravila Doloris ni izključeno.

Učinki tramadola na osrednje živčevje so bolj izraženi, če bolnik za zdravljenje sočasno prejema še druge učinkovine, ki zavirajo delovanje osrednjega živčevja (vključno z alkoholom) (glejte poglavje 4.8).

Rezultati dosedanjih farmakokinetičnih raziskav kažejo, da se ob sočasnem ali predhodnem jemanju cimetidina (ki zavira delovanje encimov) ne pojavijo klinično pomembne interakcije. Sočasno ali predhodno jemanje karbamazepina (ki spodbuja delovanje encimov) lahko zmanjša analgetični učinek tramadola in skrajša čas njegovega delovanja.

Kombinacije mešanih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) in tramadola niso priporočljive, ker se analgetični učinek čistega agonista tramadola v takih pogojih lahko teoretično zmanjša.

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

Sočasna uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in 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).

Kadar bolnik sočasno prejema tramadol in kumarinske derivate (npr. varfarin), je potrebna posebna previdnost, saj so opisani posamezni primeri bolnikov s povišanim INR (internacionalnim normaliziranim razmerjem) z možnostjo krvavitve in pojavom ekhimoz.

Zaviralci delovanja encima CYP3A4, kot sta npr. ketokonazol in eritromicin, lahko upočasnijo presnovo tramadola (N-demetilacijo) in njegovega aktivnega O-demetiliranega presnovka. Klinični pomen te interakcije ni znan (glejte poglavje 4.8).

V omejenem številu študij se je pokazalo, da se je po pre- ali pooperativnem dajanju antiemetika 5-HT3 antagonista ondansetrona povečala potreba po tramadolu pri bolnikih s pooperativno bolečino.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave na živalih so pokazale, da tramadol v visokih odmerkih lahko vpliva na razvoj organov, rast kosti in umrljivost mladičkov. Tramadol prehaja skozi placento. Podatkov o varnosti uporabe tramadola med nosečnostjo ni zadosti. Tramadola zato med nosečnostjo ne smete uporabljati.

Uporaba tramadola pred porodom ali med porodom ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe v hitrosti dihanja, ki pa niso klinično pomembne. 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.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Četudi bolniki jemljejo tramadol v predpisanih odmerkih in ustreznih časovnih presledkih, zdravilo lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Povzroči lahko zaspanost in omotico. To velja še posebno, kadar bolniki med zdravljenjem z zdravilom Doloris uživajo še druga psihotropna zdravila ali alkohol.

4.8. Neželene učinki

Najpogostejša neželena učinka, ki se pojavljata pri več kot 1 od 10 bolnikov, sta slabost in omotica. Neželeni 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Srčne bolezni

Občasni: palpitacije, pospešeno bitje srca. Ta neželena učinka se lahko pojavita zlasti pri intravenskem dajanju in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

Redki: upočasnjeno bitje srca

Žilne bolezni

Občasni: vpliv na delovanje obtočil (ortostatska hipotenzija ali odpoved delovanja srca in ožilja). Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri intravenskem dajanju in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

Redki: zvišan krvni tlak

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotica

Pogosti: glavobol, zaspanost

Redki: parestezije, tresenje, epileptični krči, nehoteno krčenje mišic, motnje v koordinaciji, sinkopa
Epileptični krči se večinoma pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke tramadola ali ob sočasnem jemanju učinkovin, ki lahko znižajo prag za pojav krčev (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Neznani: motnje govora, serotoniniski sindrom

Presnovne in prehranske motnje

Redki: spremenjen apetit

Neznani: hipoglikemija

Psihiatrične motnje

Redki: halucinacije, zmedenost, motnje spanja, tesnoba, nočne more

Po dajanju tramadola se lahko pojavijo različni psihični neželeni učinki, katerih jakost in narava sta pri bolnikih različna (odvisno od posameznika in dolžine zdravljenja). Mednje spadajo razpoloženske motnje (navadno vznesenost, občasno disforija), spremembe v bolnikovi aktivnosti (navadno se zmanjša, občasno pa poveča) in motnje v sposobnosti prepoznavanja in zaznavanja (npr. nesposobnost odločanja, motnje dojetanja). Med zdravljenjem se lahko razvije odvisnost.

Očesne bolezni

Redki: zamegljen vid

Neznani: midriaza

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: težko dihanje, zavora dihanja

Če so odmerki zdravila bistveno večji od priporočenih in dobivajo bolniki še druga zdravila, ki vplivajo na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5), se lahko pri bolniku pojavi zavora dihanja. Pri astmatičnih bolnikih, ki za zdravljenje bolečine prejemajo tramadol, se lahko po posameznih poročilih astma poslabša. Zaenkrat vzročna povezanost ni dokazana.

Neznana pogostnost: kolcanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: slabost

Pogosti: bruhanje, zaprtje, suha usta

Občasni: siljenje k bruhanju, prebavne motnje (občutek tiščanja v trebuhu, napenjanje), driska

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: potenje

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 so se med zdravljenjem z zdravilom Doloris pojavile zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Bolezni sečil

Redki: težave pri uriniranju (težave z odvajanjem seča, dizurija in zapora izločanja seča)

Bolezni imunskega sistema

Redki: alergijske reakcije (npr. občutek težkega dihanja, krč sapnic, sopenje, angionevrotični edem) in anafilaksija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Redki: odtegnitveni simptomi po prenehanju zdravljenja s tramadolom so podobni tistim, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja z opiaty. Med te simptome uvrščamo: razdražljivost, zaskrbljenost, živčnost, nespečnost, hiperkinezijo, tresenje in prebavne težave.

Zelo redko se ob prenehanju zdravljenja s tramadolom pojavijo tudi naslednji simptomi: napadi panike, huda zaskrbljenost, halucinacije, parestezije, tinitus in redki simptomi spremenjene aktivnosti osrednjega živčevja (npr. zmedenost, blodnje, razosebljenje, derealizacija, paranoja).

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 katerem koli 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 zoženje zenic, bruhanje, odpoved delovanja obtočil, motnje zavesti do kome, konvulzije in upočasnitev dihanja do njegovega zastoja.

Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

Zdravljenje

Potrebna je nujna medicinska pomoč za vzdrževanje prehodnih dihalnih poti (aspiracija dihalnih poti). Potrebno je nadzorovati dihanje in delovanje obtočil in ukrepati, če se le-to spremeni. Kadar pride do zavore dihanja, lahko kot protistrup uporabimo nalokson. V poskusih na živalih nalokson ni imel vpliva na pojav konvulzij. Kadar ima bolnik konvulzije, uporabimo diazepam intravensko.

V primeru zastrupitve s peroralnimi oblikami je gastrointestinalno razstrupljanje z aktivnim ogljem ali izpiranjem želodca priporočljivo le do 2 uri po zaužitju tramadola. Gastrointestinalno razstrupljanje kasneje je 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 s tramadolom samo s hemodializo ali hemofiltracijo ne zadošča.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi, drugi opioidi, oznaka ATC: N02AX02

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje v osrednjem živčevju. Tramadol je neselektivni čisti agonist na μ -, δ - in κ -opioidnih receptorjih in ima večjo afiniteto za μ -receptorje. Ostala mehanizma delovanja, ki pripomoreta k večjemu analgetičnemu učinku, sta zaviranje ponovnega privzema noradrenalina in povečano sproščanje serotonina.

Tramadol lajša kašelj. V nasprotju z morfinom ima tramadol široko terapevtsko območje, v katerem ne povzroča zavore 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 enteralne in parenteralne uporabe tramadola so preučevali v kliničnih preskušanjih, ki so vključevala več kot 2000 pediatričnih bolnikov v starostnem obdobju od novorojenčkov do 17. leta. Preučevane indikacije za zdravljenje bolečine v teh preskušanjih so bile: bolečina po kirurškem posegu (večinoma abdominalne bolečine), bolečina po kirurški ekstrakciji zoba, bolečina kot

posledica zlomov, opeklin in telesnih poškodb ter tudi drugih bolečinskih stanj, ki zahtevajo vsaj 7-dnevno analgetično zdravljenje.

Za enkratne odmerke do 2 mg/kg ali večkratne odmerke do 8 mg/kg na dan (do največ 400 mg na dan) se je izkazalo, da je učinek tramadola večji od učinka placeba ter večji ali enak kot učinek paracetamola, nalbufina, petidina oziroma nizkih odmerkov morfina. Izvedena 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

Absorpcija

Zdravilo Doloris se po peroralnem vnosu absorbira več kot 90 %. Absolutna biološka uporabnost je okoli 70 %. Hrana nanjo ne vpliva. Razlika med absorbiranim in nepresnovljenim tramadolom, ki je na voljo, je verjetno posledica majhnega učinka pri prvem prehodu skozi jetra. Učinek prvega prehoda skozi jetra po peroralnem vnosu je največ 30 %.

Porazdelitev

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 preko krvnomožganske pregrade in placent. V mleku doječih mater so odkrili le majhne količine zdravila in njegovega O-desmetil presnovka (0,1 % in 0,02 %, odvisno od danega odmerka zdravila).

Presnova

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-desmetiltramadol. 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-desmetiltramadol dva- do štirikrat učinkovitejši kot izhodna učinkovina. Njegov razpolovni čas $t_{1/2\beta}$ (določen pri šestih zdravih prostovoljcih) je 7,9 ur (območje 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.

Izločanje

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, ki imajo jetrno cirozo, je razpolovni čas izločanja tramadola $13,3 \pm 4,9$ ur in O-desmetiltramadola $18,5 \pm 9,4$ ur. Pri zelo napredovali cirozi jeter se ti časi še podaljšajo; do 22,3 ure pri tramadolu in 36 ur pri O-desmetiltramadolu. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina $< 0,083$ ml/s (5 ml/min)) je razpolovni čas izločanja tramadola $11 \pm 3,2$ ur in O-desmetiltramadola $16,9 \pm 3$ ur, kar se pri napredovanju okvare ledvične funkcije lahko podaljša na 19,5 ur za tramadol in na 43,2 ur za O-desmetiltramadol.

Farmakokinetični profil

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. Analgetično učinkovit je običajno odmerek, ki omogoča serumsko koncentracijo tramadolijevega klorida 100-300 ng/ml.

Pediatrična populacija

Ugotovljeno je bilo, da je farmakokinetika tramadola in O-desmetiltramadola po enkratnem in večkratnem peroralno danem odmerku osebam starim od 1 leta do 16 let na splošno podobna tisti pri odraslih, po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso; vendar pa je variabilnost med posameznimi bolniki večja pri otrocih, starih 8 let in manj.

Farmakokinetiko tramadola in O-desmetiltramadola so proučevali pri otrocih mlajših od 1 leta, vendar je niso v celoti opredelili. Podatki iz študij, ki vključujejo to starostno skupino, kažejo na to, da se pri novorojenčkih stopnja tvorbe O-desmetiltramadola preko CYP2D6 neprekinjeno povečuje, in da naj bi bila pri starosti okoli 1 leta dosežena stopnja aktivnosti CYP2D6 kot pri odraslih. Dodatno lahko nerazviti glukuronidacijski sistemi in nerazvito delovanje ledvic povzročijo upočasnjeno izločanje in akumulacijo O-desmetiltramadola pri otrocih, mlajših od 1 leta.

5.3. Predklinični podatki o varnosti zdravila

Podgane in psi, ki so 6 - 26 tednov prejeli tramadol peroralno ali parenteralno, ali psi, ki so 12 mesecev prejeli tramadol, niso kazali sprememb v krvni sliki, klinično-kemičnih in histoloških preskusih, ki bi bile povezane s prejetjem učinkovine. Znaki spremenjenega delovanja osrednjega živčevja so se pokazali šele pri odmerkih, ki so močno preseglj terapevtske odmerke. Ti znaki so nemir, pretirano slinjenje, krči, zmanjšan porast telesne mase. Podgane so brez posledic prenesle peroralni odmerek zdravila 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 spremenjene zakostenitve kosti in upočasnjeno odprtje nožnice in oči. Pri samcih niso opazili vpliva na plodnost. Po jemanju velikih odmerkov (več kot 50 mg/kg/dan) se je zmanjšala plodnost podganjih samičk. 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. Raziskave o morebitnem rakotvornem potencialu tramadolijevega klorida so izvajali na podganah in miših. V raziskavi pri podganah niso ugotovili zvečane incidence tumorjev, ki bi bila povezana z učinkovino. V raziskavi pri miših sta se zvečali incidenca adenoma jetrnih celic pri samcih (odvisno od odmerka, neznačilen porast pojavnosti tumorja pri odmerkih večjih od 15 mg/kg) in pogostost pljučnih tumorjev pri vseh skupinah samic, ki so dobivale različne odmerke zdravila (značilno, vendar neodvisno od odmerka).

6. FARMACEVSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

- mikrokristalna celuloza
- natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- magnezijev stearat
- trda želatinska kapsula

Trda želatinska kapsula vsebuje:

- sončno rumeno FCF (E110)
- patentno modro V (E131)
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)
- želatino

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 20 trdimi kapsulami. 2 x 10 trdih kapsul v PVC/Al pretisnem omotu.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lenis d.o.o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02529/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 1. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 12. 2023