

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Tadol 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg tramadolijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule so belo modre barve; vsebina kapsul je prašek bele barve.

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 občutljivosti posameznega bolnika. Običajno predpišemo 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 Tadol:

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

50-100 mg tramadolijevega klorida na 4-6 ur (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zaradi velike jakosti odmerka trde kapsule niso primerne za otroke, mlajše od 12 let.

Motnje delovanja ledvic/dializa in motnje delovanja jeter

Pri bolnikih z motnjami ledvičnega in/ali jetrnega delovanja je izločanje tramadola podaljšano. Pri teh bolnikih je treba presoditi o ustreznem podaljšanju presledka med odmerki.

Starejši bolniki

Bolnikom, starim do 75 let, ki nimajo klinično dokazanega/izraženega zmanjšanja delovanja jeter ali ledvic, odmerka običajno ni treba prilagajati. Pri bolnikih, starih več kot 75 let, je izločanje zdravila lahko upočasnjeno, zato je treba glede na bolnikovo stanje po potrebi podaljšati presledek med posameznimi odmerki.

Način uporabe

Trde kapsule je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine in jih ni dovoljeno razpoloviti ali žvečiti. Trde kapsule se jemlje neodvisno od obrokov hrane.

Trajanje uporabe

| | | |
|-----------------|------------|--------------|
| PI_Text048643_2 | - Updated: | Page 1 of 10 |
|-----------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 Tadol 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.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tramadol v priporočenih odmerkih, so se pojavile konvulzije. Tveganje za pojav konvulzij se poveča, če bolnik zaužije odmerek tramadolijevega klorida, ki je večji od priporočenega največjega dnevnega odmerka (400 mg). Tramadol lahko poveča tveganje za epileptične napade 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.

Sočasna uporaba s sedativnimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila Tadol in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se zdravilo lahko sočasno predpisuje s temi sedativnimi zdravili le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Tadol predpiše sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko.

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerek 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.

Presnova z encimom CYP2D6

| | | |
|-----------------|------------|--------------|
| PI Text048643 2 | - Updated: | Page 2 of 10 |
|-----------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 nevro-muskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Tadol 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 Tadol ni izključeno.

Pri sočasnem jemanju zdravila Tadol 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 sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja 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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

predhodno jemanje karbamazepina (encimskega induktorja) lahko zmanjša analgetični učinek tramadola in skrajša čas njegovega delovanja.

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 serotoninško toksičnost. Če se pojavi kateri od naslednjih simptomov, gre verjetno za serotoninški sindrom:

- spontani klonus,
- induciran ali okularni klonus z agitacijo ali diaferozo,
- tremor in hiperrefleksija,
- hipertenzija in telesna temperatura nad 38 °C ter induciran ali okularni klonus.

Po prenehanju jemanja serotoninergičnih zdravil se stanje običajno hitro izboljša. Zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti simptomov.

Zaradi možnosti podaljšanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in pojava ekhimoz moramo biti pri sočasnem jemanju tramadola in kumarinov (npr. varfarina) posebno previdni.

Druge zdravilne 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 ondansetrona, ki je antagonist receptorja 5-HT₃, 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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Tadol, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Presnovne in prehranske motnje <i>Redki:</i> spremenjen apetit, <i>Neznana pogostnost:</i> hipoglikemija.</p> |
| <p>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora <i>Redki:</i> depresija dihanja, dispneja 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 o poslabšanju astme, čeprav vzročna povezanost ni bila potrjena.</p> |
| <p>Psihiatrične motnje <i>Redki:</i> halucinacije, zmedenost, motnje spanja, delirij, anksioznost in nočne more. Po dajanju zdravila Tadol 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).</p> |
| <p>Bolezni živčevja <i>Zelo pogosti:</i> omotica. <i>Pogosti:</i> glavobol, zaspanost. <i>Redki:</i> 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).</p> |
| <p>Srčne bolezni <i>Občasni:</i> vpliv na delovanje obtočil (palpitacije, tahikardija). Navedena neželena učinka se lahko pojavita zlasti pri intravenski aplikaciji in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni. <i>Redki:</i> bradikardija</p> |
| <p>Žilne bolezni <i>Občasni:</i> 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.</p> |
| <p>PI Text048643 2</p> |
| <p>- Updated:</p> |
| <p>Page 5 of 10</p> |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni <i>Redki:</i> mioza, midriaza, zamegljen vid. |
| Bolezni prebavil <i>Zelo pogosti:</i> slabost. <i>Pogosti:</i> bruhanje, zaprtje, suha usta. <i>Občasni:</i> siljenje na bruhanje, prebavno nelagodje (občutek tiščanja v trebuhu, napenjanje), driska |
| Bolezni kože in podkožja <i>Pogosti:</i> prekomerno znojenje. <i>Občasni:</i> kožne reakcije (npr. srbečica, izpuščaj, koprivnica) |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>Redki:</i> motorična oslabelost |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Pri posameznih bolnikih se je ob terapevtski uporabi tramadola povečala vrednost jetrnih encimov. |
| Bolezni sečil <i>Redki:</i> motnje uriniranja (dizurija in zastajanje seča) |
| Bolezni imunskega sistema <i>Redki:</i> alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazem, openje, angionevrotični edem) in anafilaksija |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>Pogosti:</i> utrujenost |
| Preiskave <i>Redki:</i> zvišan krvni tlak. |

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 miozo, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in depresijo dihanja do zastoja dihanja.

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

podaljšanim sproščanjem.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, 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. 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 ugotavljali v kliničnih preizkušanjih pri več kot 2000 pediatričnih bolnikih (od novorojenčkov do mladostnikov, starih 17 let). Indikacije za zdravljenje bolečin, ki so jih preučevali v teh preizkušanjih, so vključevale bolečine po operacijah (predvsem v predelu trebuha), po operativnih izdrtjih zob, bolečine zaradi zlomov, opeklin in poškodb kot tudi druga bolečinska stanja, pri katerih je verjetno potrebno najmanj 7-dnevno protibolečinsko zdravljenje.

Pri enkratnih odmerkih do 2 mg/kg ali večkratnih odmerkih do 8 mg/kg na dan (do največ 400 mg na dan) so ugotovili, da je tramadol učinkovitejši od placeba ter učinkovitejši ali enako učinkovit kot paracetamol, nalbufin, petidin ali morfin v majhnih odmerkih. Opravljena preizkušanja so potrdila učinkovitost tramadola. Pri pediatričnih bolnikih, starejših od 1 leta, je bil varnostni profil tramadola podoben kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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.

Primerjava površin pod krivuljama serumskih koncentracij tramadola (AUC) po peroralni in intravenski uporabi kaže na biološko uporabnost 68 ± 13 % pri trdih kapsulah. V primerjavi z ostalimi opioidnimi analgetiki je absolutna biološka uporabnost trdih kapsul izjemno visoka.

Najvišje serumske koncentracije so dosežene po približno 2 urah po uporabi tramadola.

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 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).

Biotransformacija

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

| | | |
|-----------------|------------|--------------|
| PI_Text048643_2 | - Updated: | Page 7 of 10 |
|-----------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 $t_{1/2}$ (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.

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 $t_{1/2}$ 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-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 8 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

Po enkratnem in večkratnem peroralnem odmerjanju tramadola bolnikom, starim od 1 leta do 16 let, je bila farmakokinetika tramadola in O-desmetiltramadola načeloma podobna tisti pri odraslih (po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso), vendar so bile pri otrocih, starih 8 let ali manj, razlike med posamezniki večje.

Pri otrocih, mlajših od 1 leta, so preučevali farmakokinetiko tramadola in O-desmetiltramadola, niso pa je popolnoma opredelili. Podatki iz študij pri tej starostni skupini kažejo, da hitrost nastajanja O-desmetiltramadola preko CYP2D6 pri novorojenčkih stalno narašča, enaka raven aktivnosti CYP2D6 kot pri odraslih pa je predvidoma dosežena pri približno 1 letu starosti. Poleg tega lahko pri otrocih, mlajših od 1 leta, pride do počasnejšega izločanja in akumulacije O-desmetiltramadola, ker pri njih sistem glukuronidacije in delovanje ledvic še nista popolnoma razvita.

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

Jedro kapsule

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
želatina (E441)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 20 trdih kapsul (2 pretisna omota po 10 kapsul), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

H/93/01481/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 3. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 3. 2024