

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**NOAX 50 mg orodisperzibilne tablete**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg tramadolijevega klorida.

Pomožne snovi: vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Dodatne informacije so navedene v poglavju 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Okrogla, bela, bikonkavna tableta z vtisom 'T' na eni strani in '50' na drugi strani, z značilnim okusom mentola.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmerne do hude bolečine.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kot pri ostalih analgetikih, je treba tudi odmerek zdravila NOAX prilagoditi glede na jakost bolečine in klinični odziv posameznega bolnika.

Če ni drugače predpisano, je treba tablete s tramadolom jemati na naslednji način:

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

Za peroralno uporabo:

##### *Akutna bolečina:*

Začetni odmerek je 50-100 mg, odvisno od jakosti bolečine. Temu lahko po 4 urah sledijo odmerki po 50 ali 100 mg, trajanje zdravljenja pa naj se prilagodi kliničnim potrebam. Celokupnega dnevnega odmerka 400 mg se ne sme preseči, razen v posebnih kliničnih okoliščinah.

##### *Bolečina zaradi kronične bolezni:*

Uporabite začetni odmerek 50 mg, nato pa odmerek titrirajte glede na jakost bolečine. Začetnemu odmerku lahko po potrebi sledi odmerek 50 – 100 mg. Priporočeni odmerki so le smernica. Bolniki naj vedno dobijo najmanjši odmerek, ki učinkovito zmanjša bolečino. Celokupnega dnevnega odmerka 400 mg se ne sme preseči, razen v posebnih kliničnih okoliščinah. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba redno preverjati, ker so poročali o odtegnitvenih simptomih in odvisnosti (glejte poglavje 4.4).

##### *Starostniki:*

Lahko se uporabi običajni odmerek, čeprav je treba upoštevati, da se je pri prostovoljcih, starejših od 75 let, razpolovni čas izločanja tramadola po peroralnem dajanju podaljšal za 17 %. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka ali o podaljšanju intervala med posameznimi odmerki.

*Okvara ledvic/dializa:*

Izločanje tramadola je lahko upočasnjeno. Uporabiti je treba običajni začetni odmerek. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min je treba interval med posameznimi odmerki podaljšati na 12 ur. Uporaba tramadola pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 10 mg/ml) ni priporočljiva. Ker se tramadol z dializo ali hemofiltracijo odstranjuje zelo počasi, dodatni odmerki za vzdrževanje analgezije po dializi običajno niso potrebni.

*Okvara jeter:*

Izločanje tramadola je lahko upočasnjeno. Uporabiti je treba običajni začetni odmerek, vendar je treba pri okvari jeter interval odmerjanja podaljšati na 12 ur in, če je potrebno, odmerek zmanjšati. Uporaba tramadola pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva.

*Otroci, mlajši od 12 let:*

Uporaba ni priporočljiva.

Tableta v ustih hitro razpade, nato pa se jo pogoltne z vodo ali brez nje. Druga možnost je, da se tableta raztopi v polovici kozarca vode, vsebina premeša in takoj popije; ne glede na obrok.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila NOAX se ne sme dajati bolnikom, ki so predhodno izkazali preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravila se ne sme dajati bolnikom z akutno zastrupitvijo ali prekomernim odmerkom alkohola, hipnotikov, analgetikov z delovanjem na osrednji živčni sistem, opioidov ali psihotropnih drog.

Kot pri ostalih opioidnih analgetikih se zdravila ne sme dajati bolnikom, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze ali v obdobju do dveh tednov po prenehanju jemanja zaviralcev monoaminooksidaze. Ne sme se ga dajati sočasno z nalbufinom, buprenorfinom ali pentazocinom (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo NOAX je kontraindicirano za uporabo pri zdravljenju odvisnosti z narkotiki.

Zdravilo NOAX je kontraindicirano pri bolnikih z nenadzorovano epilepsijo.

Zdravila NOAX se ne sme uporabljati v obdobju dojenja, če je potrebno dolgotrajno zdravljenje, t.j. dlje kot 2 – 3 dni.

Zdravilo NOAX 50 mg ni primerno za otroke, mlajše od 12 let.

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

Opozorila:

V terapevtskih odmerkih lahko zdravilo NOAX povzroči odtegnitvene simptome. Redko so poročali o odvisnosti in primerih zlorabe, vseeno pa je treba zdravilo NOAX pri bolnikih, ki so nagnjeni k zlorabi mamil in odvisnosti, uporabljati le kratko obdobje in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Pri terapevtskih odmerkih so poročali o odtegnitvenih simptomih s frekvenco poročanja 1 na 8.000. Poročila o odvisnosti in zlorabi so bila redkejša. Zaradi te možnosti je treba redno preverjati klinično

potrebo po nadaljevanju analgetičnega zdravljenja. Pri bolnikih z nagnjenostjo k zlorabi drog ali odvisnosti mora biti zdravljenje kratkotrajno in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravilo NOAX ni primerno kot nadomestilo pri odvisnikih od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, ne more zavreti odtegnitvenih simptomov morfina.

Uživanje alkohola in sočasna uporaba karbamazepina med zdravljenjem nista priporočljiva.

**Previdnostni ukrepi:**

Zdravilo NOAX je treba uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbo glave, povišanim intrakranialnim tlakom, okvaro v delovanju jeter ali ledvic, zmanjšanim stanjem zavesti in pri bolnikih, nagnjenih k konvulzivnim motnjam ali v šoku.

O konvulzijah so poročali pri uporabi terapevtskih odmerkov in tveganje je še večje pri uporabi odmerkov, ki presegajo največji običajni dnevni odmerek. Bolnike z epilepsijo v anamnezi ali tiste, ki so dovzetni za napade, se sme zdraviti s tramadolom le v izjemnih okoliščinah. Tveganje za pojav konvulzij se lahko poveča pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tramadol in zdravila, ki lahko znižajo prag za nastanek konvulzij.

Malo verjetno je, da bi zdravilo NOAX v priporočenih odmerkih povzročilo klinično pomembno depresijo dihanja. Vseeno pa je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov z depresijo dihanja, prekomernim bronhialnim izločanjem ter pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki zavirajo delovanje osrednjega živčevja.

Poročali so o primeru perikarditisa, ki se je pojavil hitro po dajanju tramadola. Čeprav povezava med tema dogodkoma ni določena, je treba med zdravljenjem z zdravilom NOAX skrbno nadzirati znake perikarditisa.

Zdravilo vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

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

**Sočasna uporaba je kontraindicirana:**

Bolniki, ki so v 14 dneh pred prejetjem opioida petidina prejeli zaviralce monoaminooksidaze, so doživeli življenje ogrožajoče interakcije, ki so prizadele osrednji živčni sistem ter dihalne in cirkulatorne centre (tveganje za serotoninški sindrom – glejte spodaj). Možnosti podobne reakcije med zaviralci monoaminooksidaze (vključno s selektivnimi zaviralci MAO A in B ter linezolidom) in tramadolom ni možno izključiti.

Kombinacija mešanih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) in tramadola ni priporočljiva, ker je teoretično možno, da je analgetični učinek čistega agonista v teh pogojih zmanjšan in da se pojavijo odtegnitveni simptomi.

**Pri sočasni uporabi je treba upoštevati:**

Zdravilne učinkovine, ki zavirajo izoencim CYP3A4, kot sta ketokonazol in eritromicin, lahko upočasnijo presnovo tramadola (N-metilacijo) in verjetno tudi presnovo aktivnega O-demetiliranega presnovka. Klinični pomen take interakcije ni bil preučen (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi terapevtskih odmerkov tramadola sočasno s serotoninergičnimi učinkovinami, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), so poročali o posameznih primerih serotoninergičnega sindroma. Znaki serotoninergičnega sindroma lahko vključujejo: zmedenost,

vznemirjenost, razburjenje, vročino, znojenje, tahikardijo, tremor, ataksijo, hiperrefleksijo, mioklonus, drisko in morda komo. Prenehanje jemanja serotoninergične učinkovine povzroči naglo izboljšanje.

Sočasna uporaba zdravila NOAX in drugih zdravil z delovanjem na osrednje živčevje (vključno z derivati opioidov, benzodiazepini, barbiturati, drugimi anksiolitiki, hipnotiki, sedativnimi antidepresivi, sedativnimi antihistaminiki, nevroleptiki, proti-hipotenzivnimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje, baklofen in alkohol) lahko potencira zaviralni učinek na osrednji živčni sistem, vključno z depresijo dihanja.

Sočasna uporaba karbamazepina izrazito zmanjša serumske koncentracije tramadola do take mere, da se lahko pojavi zmanjšanje analgetičnega učinka in krajši čas delovanja.

Tramadol lahko pri selektivnih zaviralcih prevzema serotonin (SSRI), tricikličnih antidepresivih (TCA), antipsihotikih in drugih zdravilih, ki znižajo prag za pojav epileptičnih napadov (npr. bupropion in meflokin), poveča tveganje za pojav konvulzij (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Poročali so o posameznih primerih interakcij s kumarinskimi antikoagulanti, ki so se kazale v povečanju internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), zato je na začetku zdravljenja s tramadolom pri bolnikih, ki uporabljajo antikoagulate, potrebna previdnost.

Analgetični učinek tramadola je delno povezan z zavrtjem privzema noradrenalina in povečanjem izločanja serotonina (5-HT). V študijah je pred- ali pooperacijsko dajanje antiemetika 5-HT3 antagonist - ondansetrona povečalo potrebe po tramadolu pri bolnikih s pooperacijsko bolečino.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

Študije pri živalih so pri zelo velikih odmerkih tramadola pokazale učinke na razvoj organov, zakostenjevanje in neonatalno umrljivost. Tramadol prehaja skozi placento, vendar študije pri živalih ne kažejo teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Na voljo ni dovolj podatkov o varnosti uporabe tramadola pri nosečnicah, zato se zdravila NOAX ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Tramadol, ki se ga uporabi pred ali med porodom, ne vpliva na krčenje maternice.

Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembo hitrosti dihanja, ki običajno ni klinično pomembna. Kronična uporaba med nosečnostjo lahko povzroči odtegnitvene simptome pri novorojenčku.

##### *Dojenje*

Tramadol in njegovi presnovki se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Dojenček lahko zaužije približno 0,1 % odmerka, ki ga je prejela mati. Zdravila NOAX se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

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

Zdravilo NOAX lahko povzroči zaspanost in ta učinek je lahko še okrepijo alkohol ter drugi zaviralci osrednjega živčnega sistema. Ambulantne bolnike je treba opozoriti naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, če se to pojavi pri njih.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Razpredelnica prikazuje možne neželene učinke po organskih sistemih in pogostnostih.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
-----------------	------------	-----------------

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	- alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazem, angionedem) in anafilaksija.
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	- sprememba apetita
<b>Psihiatrične motnje</b>	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Naslednji neželeni učinki so lahko različne narave in intenzitete, odvisno od posameznika (glejte spodaj): - spremembe razpoloženja (npr. vznosenost, disforija) - spremembe v aktivnosti (npr. supresija, povečanje) - spremembe kognitivnih in senzoričnih zmožnosti (npr. sprejemanje odločitev, motnje zaznavanja) - prividi - zmedenost - motnje spanja - nočne more - odvisnost (glejte spodaj)
<b>Bolezni živčevja</b>	<i>zelo pogosto</i> ( $\geq 1/10$ )	- omotica
	<i>pogosto</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	- glavobol - zaspanost
	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	- epileptiformni napadi (glejte spodaj) - parestezija - tremor - nehoteni mišični gibi - nenormalna koordinacija
	<i>zelo redko (vključno s posameznimi primeri)</i> ( $< 1/10.000$ )	- vrtoglavica
<b>Očesne bolezni</b>	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	- zamegljen vid
<b>Srčne bolezni</b>	<i>občasno</i> ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	- srčno-žilna regulacija (npr. palpitanje, tahikardija, posturalna hipotenzija, kardiovaskularni kolaps). Ti učinki se lahko pojavijo zlasti pri intravenskem dajanju in pri bolnikih, ki so pod fizičnim stresom.
	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	- bradikardija, povišanje krvnega tlaka
<b>Žilne bolezni</b>	<i>zelo redko (vključno s posameznimi primeri)</i> ( $< 1/10.000$ )	- vročinski oblivi
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<i>zelo redko (vključno s posameznimi primeri)</i> ( $< 1/10.000$ )	- poslabšanje astme, - depresija dihanja (glejte spodaj)
<b>Bolezni prebavil</b>	<i>zelo pogosto</i> ( $\geq 1/10$ )	- bruhanje, navzea

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	<i>pogosto</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	- zaprtje, suha usta
	<i>občasno</i> ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	- vzdigovanje, razdraženost prebavil (pritisk v želodcu, napihnjenost)
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<i>zelo redko (vključno s posameznimi primeri)</i> ( $< 1/10.000$ )	- povečane vrednosti jetrnih encimov (poročali so o nekaj posameznih primerih)
	<i>pogosto</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	- znojenje
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<i>občasno</i> ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	- kožne reakcije (npr. pruritus, izpuščaji, koprivnica)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	- motorična oslabelost
<b>Bolezni sečil</b>	<i>redko</i> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	- motnje mikcije (težave pri uriniranju in zastajanje urina)
<b>Splošne težave</b>	<i>pogosto</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	- utrujenost

Po uporabi tramadola se lahko pojavijo psihiatrični neželeni učinki, ki pa se razlikujejo po naravi in intenziteti (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja). Ti vključujejo spremembe razpoloženja (običajno vznemirjenost, občasno disforija), spremembo aktivnosti (običajno supresija, občasno povečanje) ter spremembe kognitivnih in senzornih zmožnosti (npr. sprejemanje odločitev, motnje zaznavanja), privide, zmedenost, motnje spanja in nočne more.

Dolgotrajno jemanje zdravila NOAX lahko vodi v odvisnost (glejte poglavje 4.4). Simptomi odtegnitvene reakcije so podobni tistim, ki se pojavijo pri prenehanju jemanja opiatov in vključujejo: vznemirjenost, anksioznost, živčnost, nespečnost, hiperkinezijo, tremor, simptome v prebavilih.

Epileptiformni napadi so redki in se večinoma pojavijo po dajanju velikih odmerkov tramadola ali po sočasnem zdravljenju z zdravili, ki znižujejo prag za nastanek napadov ali sama povzročajo možganske konvulzije (npr. antidepresivi ali antipsihotiki, glejte poglavje 4.5).

Poročali so tudi o poslabšanju astme, čeprav vzročna povezanost ni bila dokazana. Poročali so tudi o depresiji dihanja. Depresija dihanja se lahko pojavi pri znatno preseženih priporočenih odmerkih in sočasni uporabi drugih snovi, ki zavirajo osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### *Simptomi:*

Simptomi prevelikega odmerjanja so značilni tudi za druge opioidne analgetike in vključujejo miozo, bruhanje, hipotenzijo, srčno-žilni kolaps, sedacijo in komo, epileptične napade in depresijo dihanja. Lahko se pojavi odpoved dihanja.

##### *Zdravljenje:*

V poštev pridejo splošni nujni ukrepi. Dihalne poti je treba ohraniti prehodne (aspiracija!), vzdrževati respiracijo in cirkulacijo, odvisno od simptomov. Želodec je treba izprazniti z bruhanjem (pri zavestnem bolniku) ali izpiranjem. Protistrup za depresijo dihanja je nalokson. V poskusih pri živalih nalokson ni vplival na konvulzije. V teh primerih je treba diazepam dajati intravensko.

Tramadol se z dializo ali hemofiltracijo minimalno odstranjuje iz seruma. Zato zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom NOAX samo s pomočjo dialize ali hemofiltracije ni primerno za razstrupljanje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, drugi opiodi,  
Oznaka ATC: N02AX02

Tramadol je analgetik z delovanjem na osrednje živčevje. Je neselektiven čisti agonist opioidnih receptorjev  $\mu$ ,  $\delta$  in  $\kappa$  z večjo afiniteto za receptorje  $\mu$ . Drugi mehanizmi, ki lahko pripomorejo k analgetičnemu učinku so zavrtje nevrnskega privzema noradrenalina in povečanje izločanja serotonina.

Tramadol deluje kot antitusik. Tramadol za razliko od morfina tudi v širokem razponu analgetičnih odmerkov ne zavira dihanja. Učinki tramadola na srčno-žilni sistem so temu primerno majhni. Tramadol je šest- do desetkrat šibkejši od morfina.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Po peroralnem dajanju se tramadol skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost je približno 70 % po posameznem odmerku in se poveča na približno 90 % v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po peroralnem dajanju posameznega 100 mg odmerka tramadola mladim, zdravim prostovoljcem je bilo možno določiti plazemske koncentracije po približno 15 – 45 minutah, pri čemer je bila povprečna plazemska koncentracija  $C_{max}$  od 280 do 308 ng/ml in čas, potreben za doseg največje plazemske koncentracije  $t_{max}$ , od 1,6 do 2 ur.

V posebni študiji, kjer so primerjali orodisperzibilne tablete s kapsulami s takojšnjim sproščanjem, je dajanje posameznega 50 mg odmerka zdravila NOAX zdravim prostovoljcem doseglo povprečno površino pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC)  $1102 \pm 357$  ng.h/ml, povprečen  $C_{max}$   $141 \pm 39$  ng/ml in povprečen  $t_{max}$  1,5 ure. 90 % interval zaupanja je pomenil 94 – 110 % za  $C_{max}$  in 104 – 112 % za AUC.

#### *Porazdelitev*

Vezava tramadola na beljakovine v plazmi je približno 20 % in je znotraj terapevtskih meja neodvisna od koncentracije učinkovine.

Tramadol prehaja krvno-možgansko pregrado in placento. Tramadol in njegov presnovek O-demetiltramadol je možno določiti v materinem mleku v zelo majhnih količinah (0,1 % oziroma 0,02 % prejetega odmerka).

Tramadol ima veliko afiniteto do tkiv; z navideznim volumnom porazdelitve 3 do 4 l/kg.

#### *Presnova*

Tramadol se presnavlja s pomočjo izoencimov citokroma P450. Biotransformacija poteče do številnih presnovkov, večinoma s pomočjo N- in O-demetilacije. Kaže, da je O-demetil tramadol farmakološko najbolj učinkovit presnovek, ki kaže analgetičen učinek pri glodavcih. Je 2- do 4-krat učinkovitejši od tramadola.

Ker ljudje izločamo večji delež nespremenjenega tramadola kot živali, se domneva, da je prispevek tega presnovka k analgetičnem učinku pri ljudeh manjši kot pri živalih. Pri ljudeh predstavlja plazemska koncentracija tega presnovka približno 25 % plazemske koncentracije nespremenjenega tramadola.

Zavrtje enega ali obeh izoencimov citokroma P450; CYP3A4 in CYP2D6, ki sta udeležena pri presnovi tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovega aktivnega presnovka. Klinične posledice kakršnekoli take interakcije niso znane.

### *Izločanje*

Za tramadol je bil končen razpolovni čas ( $t_{1/2\beta}$ )  $6,0 \pm 1,5$  ure pri mladih prostovoljcih. Za O-demetiltramadol je bil  $t_{1/2\beta}$  (6 zdravih prostovoljcev) 7,9 ur (razpon 5,4 – 9,6 ur).

Ko so ljudje prejeli s C14 označen tramadol, se ga je približno 90 % izločilo skozi ledvice in preostalih 10 % v blato.

Kaže, da je farmakokinetika tramadola le malo odvisna od starosti pri prostovoljcih do 75. leta starosti. Pri prostovoljcih, starejših od 75 let, je bil  $t_{1/2\beta}$   $7,0 \pm 1,6$  ure po peroralnem dajanju.

Ker se tramadol izloča s presnavljanjem in skozi ledvice, je lahko končni razpolovni čas  $t_{1/2\beta}$  daljši pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. Vseeno je podaljšanje  $t_{1/2\beta}$  sorazmeroma majhno, če vsaj eden izmed organov deluje normalno. Pri bolnikih s cirozo jeter je bil  $t_{1/2\beta}$  tramadola v povprečju  $13,3 \pm 4,9$  ure; pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina  $\leq 5$  ml/min) pa  $11,0 \pm 3,2$  ure.

### *Farmakokinetika/Farmakodinamika (FK/FD)*

Tramadol ima v območju terapevtskih odmerkov linearen farmakokinetični profil.

FK/FD odnos je odvisen od odmerka, vendar se v širokem območju spreminja. Običajno je serumska koncentracija od 100 do 300 ng/ml učinkovita.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki, pridobljeni na podlagi običajnih študij varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti ali karcinogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Študije s tramadolom pri podganah in kuncih niso pokazale nobenega teratogenega učinka, vendar se je pri velikih odmerkih pojavila fetotoksičnost zaradi maternalne toksičnosti. Pri podganah so odmerki tramadola od 50 mg/kg/dan in več povzročili toksične učinke pri samicah in povečali umrljivost mladičev. Pri potomcih se je pojavila zakasnitev v obliki motenj zakostenjevanja in zakasnenim odpiranjem nožnice ter oči. Vpliva na plodnost samcev ni bilo. Po velikih odmerkih (50 mg/kg/dan in več) so samice izkazovale manjši odstotek brejosti. Pri kuncih so se pojavili toksični učinki pri samicah pri odmerkih 125 mg/kg in več ter anomalije skeleta pri potomcih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**



etilceluloza  
kopovidon K28  
silicijev dioksid  
manitol (E421)  
krospovidon vrsta A  
aspartam (E951)  
aroma mint rootbeer (eterično olje njivske mete in zelenke, eterično olje evkaliptusa, vanilin, etilvanilin, pulegon, maltodekstrin in arabski gumi)  
magnezijev stearat

## **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**

oPA/Al/PVC: Al pretisni omoti

Velikosti pakiranj: 10, 20, 30 in 60 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH  
Gewerbestrasse 18-20  
Gewerbegebiet Klein-Engersdorf  
A-2102 Bisamberg  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-999/11 (10 tablet)  
5363-I-1000/11 (20 tablet)  
5363-I-1001/11 (30 tablet)  
5363-I-1002/11 (60 tablet)

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

03.06.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27.05.2010