

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tramadol Vitabalans 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg tramadolijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele, okrogle, konveksne tablete z zarezo na eni strani. Premera 9 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih bolečin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek je treba prilagoditi jakosti bolečine in občutljivosti posameznega bolnika. Na splošno se mora izbrati najnižji učinkovit protibolečinski odmerek.

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

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več

Začetni odmerek je 50 do 100 mg (1-2 tableti), odvisno od jakosti bolečine. Nadaljujemo lahko z odmerki 50 ali 100 mg (1 ali 2 tableti) 3-4 krat na dan (s presledkom 6-8 ur med odmerki). Pri akutnih bolečinah je običajno potreben začetni odmerek 100 mg (2 tableti). Pri kroničnih bolečinah se priporoča začetni odmerek 50 mg (1 tableta).

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Bolniki naj vedno dobijo najmanjši učinkoviti odmerek analgetikov. Razen v posebnih kliničnih primerih skupni dnevni odmerek med zdravljenjem ne sme preseči 400 mg.

Bolnik v nobenem primeru ne sme prejemati zdravila Tramadol Vitabalans dlje, kot je za zdravljenje nujno potrebno. Če je zaradi narave in stopnje bolezni potrebno dolgotrajno zdravljenje bolečine s tramadolom, moramo bolnika ves čas natančno in redno nadzorovati ali po potrebi prekinjati njegovo zdravljenje, da ugotovimo ali je nadaljnje zdravljenje bolečine še potrebno in v kolikšnem obsegu.

Otroci

Zdravilo Tramadol Vitabalans ni primerno za otroke, mlajše od 12 let, saj varnost in učinkovitost nista bili dokazani pri tej skupini bolnikov.

Geriatrični bolniki

Prilagoditev odmerka običajno ni potrebna pri bolnikih do 75. leta starosti, brez klinično očitne okvare jeter ali ledvic. Pri starejših bolnikih, starih več kot 75 let, se lahko podaljša izločanje. Torej, če je potrebno, se presledek med odmerki podaljša v skladu z zahtevami bolnika. Največji priporočeni dnevni odmerek je 300 mg.

Ledvična insuficienca/dializa in jetrna okvara

Pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter je izločanje tramadola zakasnjeno. Pri teh bolnikih je treba podaljšanje presledka med odmerki skrbno pretehtati glede na bolnikove potrebe.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Tramadol Vitabalans je kontraindicirano:

- preobčutljivost na zdravilno 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 nadzorovana z zdravljenjem,
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manjši od 10 ml/min),
- pri bolnikih s hudo jetrno okvaro,
- za nadomestno zdravljenje odvisnosti od narkotikov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Tramadol Vitabalans je treba še posebej previdno uporabljati pri bolnikih odvisnih od opioidov, bolnikih s poškodbo glave, v šoku, z moteno zavestjo iz neznanega vzroka, z motnjami dihalnega centra ali dihanja ali z zvišanim intrakranialnim tlakom.

Pri bolnikih, preobčutljivih za opiate, je treba zdravilo uporabljati zelo previdno.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z depresijo dihanja, ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila z zaviralnim delovanjem na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5), ali če je priporočeni odmerek bistveno prekoračen (glejte poglavje 4.9), saj v teh primerih pojava depresije dihanja ni mogoče izključiti.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli tramadol v predpisanih odmerkih, so poročali o konvulzijah. Tveganje za pojav konvulzij je lahko povečano, če bolnik zaužije večji odmerek tramadola od priporočenega največjega dnevnega odmerka (400 mg). Poleg tega lahko tramadol poveča tveganje za pojav konvulzij tudi pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, katera znižujejo prag vzdražnosti za epileptične napade (glejte poglavje 4.5). Bolnike z epilepsijo ali tiste, ki so nagnjeni h krčem, smemo zdraviti s tramadolom le v nujnih 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 z zdravilom Tramadol Vitabalans kratkotrajno in pod strogim zdravniškim nadzorom.

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 opioidov, ne more preprečiti pojava odtegnitvenih simptomov po prenehanju uporabe morfina.

Tramadol ni primeren za zdravljenje otrok mlajših od 12 let, saj varnost in učinkovitost nista bili dokazani pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Tramadol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in ledvic.

Presnova z encimom CYP2D6

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

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

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

Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih dogodkov. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje bolečine sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

Otroci z ogroženim dihanjem

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

Tveganje zaradi sočasne uporabe pomirjeval kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba zdravila Tramadol Vitabalans in pomirjeval kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo ali smrt. Zaradi teh tveganj naj bo sočasno predpisovanje pomirjeval rezervirano za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče. Če se sprejme odločitev, da sepredpiše zdravilo Tramadol Vitabalans sočasno s pomirjevali, je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek in najkrajši čas zdravljenja.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome depresije dihanja in sedacije. Zaradi tega je zelo priporočljivo, da se bolnike in njihove skrbnike opozori na te simptome (glejte poglavje 4.5).

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.

Insuficienca nadledvičnih žlez

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

Serotoninski sindrom

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

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

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Tramadol Vitabalans 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 ogrožujoč vpliv na osrednje živčevje, dihalne funkcije in delovanje srčnožilnega sistema. Enakega medsebojnega delovanja zaviralcev MAO in tramadola ne moremo izključiti.

Pri sočasnem jemanju tramadola in drugih zaviralcev osrednjega živčevja, vključno z alkoholom, se lahko okrepi njegovo delovanje na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8).

Zaradi povečanega zaviralnega učinka na centralni živčni sistem sočasna uporaba opioidov in pomirjeval kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Rezultati dosedanjih farmakokinetičnih študij kažejo, da je zaradi predhodnega ali sočasnega jemanja cimetidina (encimskega zaviralca) pojav klinično pomembnih interakcij malo verjeten. Sočasno ali predhodno jemanje karbamazepina (encimskega induktorja) lahko zmanjša analgetični učinek tramadola in skrajša čas njegovega delovanja.

Tramadol lahko povzroči konvulzije in poveča konvulzivno delovanje selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina-norepinefrina (SNRI), tricikličnih antidepressivov, nevroleptikov in drugih učinkovin (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol), ki sicer znižujejo prag za pojav konvulzij.

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

Med sočasnim zdravljenjem s tramadolom in kumarinskimi derivati (npr. z varfarinom) je potrebna posebna previdnost, saj so pri nekaterih bolnikih poročali o povečanem mednarodnem normaliziranem razmerju (INR-International Normalisation Ratio) in večjih krvavitah ter ekhimozah.

Druge zdravilne učinkovine, za katere je znano, da zavirajo CYP3A4, na primer ketokonazol, ritonavir in eritromicin, lahko zavrejo presnovo tramadola (N-demetilacijo) in verjetno tudi presnovo aktivnega O-demetiliranega presnovka. Kliničnega pomena te interakcije niso raziskovali (glejte poglavje 5.2).

Druge zdravilne učinkovine, za katere je znano, da zavirajo CYP2D6, lahko zavrejo presnovo tramadola in vplivajo na plazemsko koncentracijo tramadola. O klinično pomembnih interakcijah niso poročali (glejte poglavje 5.2).

Zbrani podatki iz omejenega števila študij kažejo, da predoperativno ali postoperativno dajanje antiemetika ondansetrona, ki je antagonist 5-HT₃ receptorjev, poveča potrebo po tramadolu pri bolnikih s postoperativno bolečino.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

V obdobju trženja zdravila študije ne kažejo učinka tramadola na plodnost.

Študije na živalih niso pokazale učinka tramadola na plodnost.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da uporaba tramadola v zelo velikih odmerkih vpliva na razvoj organov, zakostenjevanje in umrljivost mladičkov. Teratogenih učinkov niso opazili. Tramadol prehaja skozi placento. Na razpolago ni zadostnih podatkov o varnosti uporabe tramadola pri nosečnicah, zato tramadola ne smemo uporabljati med nosečnostjo.

Uporaba tramadola pred ali med porodom ne vpliva na krčenje maternice. Novorojenčkom lahko spremeni hitrost dihanja, kar pa običajno klinično ni pomembno. Kronično jemanje 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 tramadolum prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Četudi bolniki jemljejo zdravilo Tramadol Vitabalans v skladu z navodili, lahko kljub temu vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj lahko povzroči zaspanost in omotico. To velja zlasti, kadar bolniki med zdravljenjem uživajo alkohol in druge psihotropne snovi. Tramadol lahko povzroči tudi tresenje, motnje vida in dojetanja. Če se pojavijo ti simptomi bolnik ne sme voziti in upravljati s stroji.

4.8 Neželene učinki

Najpogostnejša neželena učinka, ki sta se pojavila pri več kot 10% bolnikov, sta slabost in omotica.

Neželene učinki so navedeni po pogostnosti:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Zelo redki ($< 1/10.000$)
- Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Motnje imunskega sistema

Redki: alergijske reakcije (npr. oteženo dihanje, bronhospazem, sopenje, angionevrotični edem) in anafilaksija.

Presnovne in prehranske motnje

Redki: spremenjen apetit

Neznana pogostnost: Hipoglikemija

Psihiatrične motnje

Redki: halucinacije, zmedenost, motnje spanja, nepovezano govorjenje, tesnoba, nočne more. Po dajanju tramadola se lahko pojavijo različni psihični neželeni učinki, katerih jakost in narava sta pri bolnikih različni (odvisno od posameznikovih osebnostnih lastnosti in dolžine zdravljenja). Mednje spadajo razpoloženske motnje (navadno vznesenost, občasno disforija), spremembe aktivnosti (navadno zmanjšanje, občasno pa povečanje) in motnje v kognitivnih in senzoričnih sposobnostih (npr. nesposobnost odločanja, motnje dojetja). Med zdravljenjem se lahko razvije odvisnost. Odtegnitveni simptomi, ki so podobni odtegnitvenim simptomom po prenehanju zdravljenja z opiaty vključujejo: razdražljivost, anksioznost, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tresenje in prebavne težave. Po prenehanju zdravljenja s tramadolom se zelo redko pojavijo tudi: napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in redki simptomi spremenjene aktivnosti osrednjega živčevja (npr. zmedenost, blodnje, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotica

Pogosti: glavobol, zaspanost

Redki: motnje govora, parestezije, tresenje, depresija dihanja, epileptiformni krči, motnje v koordinaciji, nehotno krčenje mišic, sinkopa. Če so odmerki zdravila bistveno večji od priporočenih in jemljejo bolniki še druga zdravila, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5), se lahko pojavi zavora dihanja. Epileptičnim napadom podobne konvulzije so se največkrat pojavile po zaužitju velikih odmerkov tramadola ali po sočasnem jemanju zdravil, ki znižujejo prag za konvulzije (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Neznana pogostnost: serotoninški sindrom

Očesne bolezni

Redki: mioza, midriaza, zamegljen vid

Srčne bolezni

Občasni: vpliv na delovanje obtočil (palpitacije, pospešeno bitje srca, ortostatska hipotenzija ali kardiovaskularni kolaps). Navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo zlasti po intravenskem dajanju in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

Redki: upočasnjeno bitje srca, zvišan krvni tlak

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: težko dihanje

Neznana pogostnost: kolcanje, poročali so o poslabšanju astme, čeprav vzročna povezanost ni bila potrjena.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: slabost

Pogosti: bruhanje, zaprtje, suha usta

Občasni: siljenje na bruhanje, gastrointestinalno draženje (občutek tiščanja v želodcu, napihnjenost), driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: Pri redkih posameznih primerih so ob terapevtski uporabi tramadola poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje

Občasni: kožne reakcije (npr. srbež, izpuščaji, koprivnica)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: motorična oslabeledost

Bolezni sečil

Redki: motnje uriniranja (težave z odvajanjem seča in zastajanje seča)

Splošne težave

Pogosti: utrujenost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

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

Pri zastrupitvi s tramadolom lahko pričakujemo podobne simptome kot po prevelikem odmerjanju drugih analgetikov, ki delujejo v osrednjem živčevju (opioidov). To so zlasti zoženje zenic, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, krči in depresija dihanja do zastoja dihanja. Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

Zdravljenje

Potrebni so splošni ukrepi nujne medicinske pomoči. Vzdrževati je treba proste dihalne poti (aspiracija), dihanje in delovanje obtočil, glede na simptome. Kadar pride do depresije dihanja, lahko kot protistrup uporabimo nalokson. V poskusih na živalih nalokson ni vplival na pojav konvulzij. Kadar ima bolnik konvulzije, mu damo diazepam intravensko.

V primeru zastrupitve s peroralnimi oblikami je uporaba aktivnega oglja ali izpiranje želodca priporočljivo le do 2 uri po zaužitju tramadola. Gastrointestinalno razstrupljanje kasneje je lahko koristno v primeru zastrupitve z izjemno velikimi odmerki ali z oblikami s podaljšanim sproščanjem.

S hemodializo ali hemofiltracijo se iz seruma izloči le minimalna količina tramadola. Zaradi tega zdravljenje akutne zastrupitve s tramadolom 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. 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 in povečano sproščanje serotonina.

Tramadol deluje kot antitusik. V primerjavi z morfinom ima široko terapevtsko območje, v katerem ne povzroča depresije dihanja; prav tako manj vpliva na peristaltiko. Učinki tramadola na obtočila so blagi. V primerjavi z morfinom je učinkovitost tramadola šestkrat do desetkrat manjša.

Pediatrična populacija

V klinični preskušanjih, ki vključujejo več kot 2000 pediatričnih bolnikov v starosti od novorojenčka do 17 leta starost, so raziskovali učinke enteralne in parenteralne uporabe tramadola. Indikacije za zdravljenje bolečine, ki so jih raziskovali v teh poskusih, so vključevale bolečine po operaciji (v glavnem v trebušni votlini), po kirurški ekstrakciji zoba, zaradi zlomov, opeklin in poškodb kot tudi druga bolečinska stanja, ki zahtevajo analgetično zdravljenje vsaj 7 dni.

Pri enkratnem odmerku do 2 mg/kg ali več odmerkih do 8 mg/kg na dan (do največ 400 mg na dan), je bilo ugotovljeno, da je učinkovitost tramadola, boljša od placeba, ter večja ali enaka kot pri paracetamolu, nalbufinu, petidinu ali majhnih odmerkih morfina. Opravljeni poskusi so potrdili učinkovitost tramadola. Varnostni profil tramadola je bil podoben pri odraslih in otrocih starejših od 1 leta (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tramadol se po peroralnem vnosu absorbira več kot 90%. Povprečna absolutna biološka uporabnost je približno 70%, in ni odvisna od sočasnega vnosa hrane. Razlika med absorbiranim in nepresnovljenim tramadolom, ki je na voljo, je verjetno posledica majhnega učinka pri prvem prehodu. Učinek prvega prehoda po peroralnem vnosu je največ 30 %. Največja plazemska koncentracija je dosežena v približno 2 urah po peroralnem zaužitju tramadola.

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva (volumen distribucije je 203 ± 40 l). Približno 20 % se ga veže na beljakovine v plazmi.

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

Pri ljudeh se tramadol običajno presnavlja z N- in O-demetilacijo ter s konjugacijo presnovkov O-demetilacije z glukuronsko kislino. Farmakološko je učinkovit samo O-demetil tramadol. Med preostalimi presnovki obstajajo pri posameznikih pomembne kvantitativne razlike. Do sedaj so v urinu odkrili enajst presnovkov. Študije pri živalih so pokazale, da je O-demetil tramadol 2-4 krat učinkovitejši kot izhodna učinkovina. Njegov razpolovni čas je 7,9 ur (v območju od 5,4 do 9,6 ur) in je približno enak razpolovnemu času tramadola.

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

Tramadol in njegovi presnovki se skoraj v celoti izločijo preko ledvic. V urinu so izmerili 90 % celokupnega radioaktivno označenega odmerka tramadola. Razpolovni čas eliminacije je približno 6 ur, neodvisno od načina dajanja. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je razpolovni čas eliminacije lahko podaljšan za faktor 1,4. Pri bolnikih z jetrno cirozo je razpolovni čas izločanja tramadola $13,3 \pm 4,9$ ure in O-demetil tramadola $18,5 \pm 9,4$ ure, v izjemnem primeru do 22,3 ure pri tramadolu in 36 ur pri O-demetil tramadolu. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina < 5 ml/min) je razpolovni čas izločanja tramadola $11 \pm 3,2$ uri in O-demetil tramadola $16,9 \pm 3$ ure, v izjemnem primeru 19,5 ur za tramadol in 43,2 uri za O-demetil tramadol.

Tramadol ima znotraj terapevtskega območja linearen farmakokinetični profil.

Odnos med serumskimi koncentracijami in analgetičnim učinkom je odvisen od odmerka in se v posameznih primerih zelo razlikuje. Običajno je učinkovita serumska koncentracija od 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 težo, vendar z večjo variabilnostjo med posameznimi otroci, starimi 8 let in manj.

Raziskovali so farmakokinetiko tramadola in O-desmetiltramadola pri otrocih mlajših od 1 leta, vendar še ni v celoti določena. Podatki iz raziskav, vključno s 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 pri odraslih. Poleg tega lahko nerazviti glukuronidacijski sistemi in nerazvito delovanje ledvic povzročijo počasno izločanje in akumulacijo O-desmetiltramadola pri otrocih, mlajših od 1 leta starosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri večkratnem peroralnem in parenteralnem dajanju tramadola podganam in psom, v obdobju 6 do 26 tednov prejemale tramadol, in po peroralnem dajanju tramadola psom v obdobju 12 mesecev, hematološke, klinično-kemijske in histološke raziskave niso kazale sprememb, ki bi bile povezane z učinkovino. Znaki spremenjenega delovanja osrednjega živčevja, kot so nemir, slinjenje, krči, zmanjšan porast telesne mase so se pokazali šele pri odmerkih, ki so znatno presegli terapevtske odmerke. Podgane so brez posledic prenesle peroralne odmerke 20 mg/kg telesne mase, psi pa odmerke 10 mg/kg telesne mase. Psi so brez posledic prenesli rektalne odmerke 20 mg/kg telesne mase.

Pri podganih samicah so odmerki tramadola 50 mg/kg/dan ali več, povzročili toksične učinke pri samicah in zvečano umrljivost novorojenih mladičkov. Mladički so kazali znake upočasnjene razvoja v obliki motenj zakostenitve kosti in zakasnjeno odprtje nožnice in oči. Pri samcih in samicah niso opazili vpliva na plodnost. Odmerki, večji od 125 mg/kg, so povzročali toksične učinke pri kunčjih samicah in kostne anomalije pri potomcih.

Pri nekaterih *in vitro* preskušanjih se je pokazalo mutageno delovanje, česar pa študije *in vivo* niso potrdile. Glede na dosedanje zbrane podatke lahko tramadol opredelimo za nemutageno učinkovino.

Študije kancerogenega potenciala tramadolijevega klorida so izvajali na podganah in miših. V študiji pri podganah niso odkrili povečane pogostnosti tumorjev, ki bi bila povezana z učinkovino. V študiji pri miših so opazili povečano pogostnost adenoma jetrnih celic pri samcih (odvisno od odmerka, neznačilen porast pojavnosti tumorja pri odmerkih, večjih od 15 mg/kg) in povečano pogostnost pljučnih tumorjev pri samicah v vseh skupinah z različnimi odmerki učinkovine (značilno, vendar neodvisno od odmerka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza
Magnezijev stearat
Natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 in 300 tablet v pretisnem omotu (PVC/Al).
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINSKA
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

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

H/13/01554/001-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.05.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 20.06.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 7. 2021