

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tramundin 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 87,84 mg tramadola v obliki 100 mg tramadolijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 68 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bela, podolgovata filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na eni strani.

Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmerne do hude bolečine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi stopnji bolečine in občutljivosti posameznega bolnika. Praviloma izberemo najmanjši učinkovit odmerek, ki omogoča analgezijo. Pravilni odmerek za posameznika je tisti, ki omogoča nadzorovanje bolečine brez ali s sprejemljivimi neželenimi učinki. Priporočljivo je, da se odmerke pri bolnikih počasi titrira do višjih odmerkov, saj se s tem zmanjša prehodne neželene učinke. Potrebo bo nadaljevanju zdravljenja je treba oceniti v rednih intervalih, saj so poročali o odtegnitvenih simptomih in odvisnosti (glej poglavje 4.4).

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Začetni odmerek je 100 mg dvakrat dnevno, priporočljivo jemanje je zjutraj in zvečer.

Če ne dosežemo olajšanja bolečine, lahko odmerek povečamo na 150 mg ali 200 mg dvakrat dnevno.

Za odmerke, ki se jih ne da doseči s tem zdravilom, so na voljo druga zdravila.

Praviloma izberemo najmanjši učinkovit odmerek.

Praviloma celotni dnevni odmerek ne sme preseči 400 mg tramadolijevega klorida (4 tablete zdravila Tramundin).

Večji odmerki morajo biti namenjeni za posebna klinična stanja.

Bolnikom, ki so prej jemali tramadol s takojšnjim sproščanjem, je treba celokupni dnevni odmerek preračunati in začeti z odmerkom, ki je najbližje odmerku znotraj odmernega območja za tablete s podaljšanim sproščanjem.

Pediatrična populacija

Zdravila Tramundin se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (< 75 let), ki nimajo klinično izraženega zmanjšane delovanja ledvic in jeter, praviloma ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba presledke med odmerki podaljšati, saj je lahko razpolovni čas eliminacije pri teh bolnikih podaljšan.

Zmanjšano delovanje ledvic/dializa in okvara jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in/ali jeter je izločanje tramadola upočasnjeno (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je treba presledke med odmerki podaljšati glede na bolnikovo stanje.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete s podaljšanim sproščanjem je treba vzeti z veliko tekočine, s hrano ali brez nje. Za zagotovitev podaljšane oblike sproščanja, tablet pred požiranjem ne smemo razpoloviti, drobiti ali žvečiti.

Ostanki tablet iz oblik zdravila s podaljšanim sproščanjem lahko prehajajo v bolnikovo blato, vendar ta pojav nima kliničnega pomena.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedno v poglavju 6.1,
- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili,
- bolniki, ki jemljejo ali so jemali inhibitorje MAO zadnjih 14 dni,
- bolniki z epilepsijo, ki ni zadostno nadzorovana z zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Tramundin ne smemo uporabljati kot nadomestek za zdravljenje odtegnitvenega sindroma. Zdravilo Tramundin ni indicirano za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri uporabi zdravila Tramundin moramo biti posebej previdni pri bolnikih:

- z depresijo dihanja,
- z apnejo med spanjem,
- ki jemljejo druga zdravila, ki zavirajo centralni živčni sistem,
- z razvito toleranco, fizično odvisnostjo ali ob odtegnitvi zdravila,
- s psihično odvisnostjo (zasvojenostjo), z nagnjenostjo k zlorabi ali z anamnezo zlorabe drog in/ali alkohola
- s poškodbo glave, z intrakranialnimi lezijami ali povišanim intrakranialnim pritiskom, pri bolnikih v šoku ali z moteno zavestjo neznanega izvora,
- z epilepsijo ali nagnjenostjo k epileptičnim krčem,
- z okvaro jetrne ali ledvične funkcije (uporaba zdravila pri hudi jetrni ali ledvični okvari ni priporočljiva),
- z zaprtjem.

Depresija dihanja

Največje tveganje pri prekomernem odmerjanju opioidov je depresija dihanja.

Motnje dihanja v spanju

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja med spanjem, vključno s centralno spalno apnejo (CSA)

in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov lahko pri nekaterih bolnikih odvisno od odmerka poveča tveganje za pojav CSA. Opioidi lahko povzročijo poslabšanje že obstoječe spalne apneje. Pri bolnikih pri katerih se pojavi 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 insuficienca nadledvičnih žlez lahko na primer vključujejo hudo bolečino v trebuhu, navzejo in bruhanje, nizek krvni tlak, hudo utrujenost, zmanjšan apetit in izgubo telesne mase

Sočasna uporaba zaviralcev centralnega živčnega sistema:

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil: Sočasna uporaba zdravila Tramundin in sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s temi pomirjevali namenjeno za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja. V primeru odločitve za sočasno predpisovanje zdravila Tramundin in pomirjeval je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnike in njihove negovalce seznaniti s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Toleranca, fizična odvisnost in odtegnitev zdravila

Pri daljši uporabi se lahko razvije toleranca in postopoma so potrebni višji odmerki za vzdrževanje nadzora nad bolečino. Daljša uporaba zdravila Tramundin lahko vodi do telesne odvisnosti in ob nenadni prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi odtegnitveni sindrom. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z zdravilom Tramundin, je priporočljivo odmerek postopoma zniževati, da se prepreči odtegnitvene simptome.

Zdravilo Tramundin ni ustrezen nadomestek za zdravljenje odvisnosti od opioidov. Čeprav je tramadol opioidni agonist, ne preprečuje morfinskih odtegnitvenih simptomov.

Psihična odvisnost, profil zlorabe in anamneza zlorabe drog in/ali alkohola

Pri opioidnih analgetikih, vključno s tramadolom, obstaja možnost zlorabe in razvoja psihološke odvisnosti (zasvojenosti). Tramadol ima podoben profil zlorabe kot ostali opioidni agonisti. Zdravilo Tramundin je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih z anamnezo zlorabe drog (vključno z alkoholom) in pri bolnikih z motnjami duševnega zdravja. Pri bolnikih z nagnjenjem k zlorabi drog ali odvisnih od drog mora biti zdravljenje z zdravilom Tramundin kratkotrajno in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Posebna previdnost je potrebna, kadar uporabljamo zdravilo pri bolnikih z občutljivostjo za opioide. Pri uporabi tramadola v terapevtskih odmerkih so poročali o epileptičnih krčih. Tveganje je lahko povečano pri odmerkih, ki presegajo priporočeni dnevni odmerek (400 mg). Če ga dajemo sočasno z zdravili, ki znižajo prag krčev, lahko tramadol poveča tveganje za nastanek krčev (glejte poglavje 4.5). Bolnike z epilepsijo ali z nagnjenjem h krčem lahko zdravimo s tramadolom v posebnih primerih, če je to strogo indicirano.

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

Pooperacijska uporaba pri mladostnikih

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.

Mladostniki 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.

Opioidi, kot je tramadol, lahko vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza ali os hipotalamus-hipofiza-gonade. Spremembe vključujejo porast serumskega prolaktina, zmanjšanje plazemskega kortizola in testosterona. Te hormonske spremembe lahko vplivajo na klinične simptome.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba tramadola in drugih zaviralcev osrednjega živčevja lahko vodi do povečanega tveganja za respiratorno depresijo, globoko sedacijo, komo ali smrt. Zdravila, ki zavirajo osrednje živčevje, in niso omejena samo na naslednje, so: drugi opioidi, anksiolitiki, hipnotiki in sedativi (vključno z benzodiazepini), antipsihotiki, antidepresivi, fenotiazini in alkohol.

Pomirjevala, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zaradi aditivnega učinka na depresijo CŽS povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Tramundin ne smemo dajati skupaj z inhibitorji MAO (glejte poglavje 4.3). Prav tako se ne sme uporabljati prej kot po dveh tednih od prenehanja zdravljenja z zaviralci monoaminoksidaze.

Pri bolnikih, zdravljenih z opioidom petidinom v obdobju 14 dni po zdravljenju z inhibitorji MAO, so poročali o življenjsko ogrožajočem medsebojnem delovanju na centralni živčni sistem, krvni obtok in dihanje. Podobno medsebojno delovanje zdravila Tramundin z inhibitorji MAO ni izključeno.

Tramadol lahko povzroča konvulzije in poveča konvulzijski potencial selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov in drugih učinkovin, ki znižujejo prag konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

Sočasna uporaba tramadola in serotonergičnih 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).

Interakcije s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) lahko povzročijo serotoniniski sindrom (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o posameznih primerih interakcij s kumarinskimi antikoagulantmi, ki so imele za posledico povečanje INR, zato je pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate, na začetku zdravljenja s tramadolom, potrebna posebna previdnost.

Razpoložljivi farmakokinetični rezultati kažejo, da sočasno ali predhodno dajanje cimetidina (encimski inhibitor) ni povezano s klinično pomembnim medsebojnim delovanjem. Sočasno ali predhodno dajanje karbamazepina (encimski induktor) lahko zmanjša analgetični učinek in skrajša trajanje delovanja.

Kombinacija mešanih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) s tramadolom ni priporočljiva, ker je v tem primeru lahko teoretično zmanjšan analgetični učinek čistega agonista.

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

Ostali zaviralci CYP3A4, kot sta ketokonazol in eritromicin, lahko zavrejo metabolizem tramadola (O- demetilacija) in O-demetiliranega aktivnega presnovka. Klinična pomembnost teh interakcij ni poznana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tramadol prehaja skozi placento.

Študije uporabe tramadola na živalih so odkrile njegove učinke na razvoj organov, zakostenitev in smrtnost novorojenčkov pri zelo visokih odmerkih. Teratogenih učinkov niso opazili.

Ker pri ljudeh ni ustreznih izkušenj o izpostavljenosti v nosečnosti, zdravilo Tramundin ne smemo uporabljati pri nosečnicah. Dolgotrajna uporaba tramadola med nosečnostjo lahko povzroči odtegnitveni opioidni sindrom pri novorojenčkih.

Porod

Če damo tramadol pred ali med porodom, ne deluje na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko spremeni hitrost dihanja, ki pa običajno ni klinično pomembna.

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

Tramadol lahko povzroča zaspanost in vpliva na sposobnost reagiranja bolnika, čeprav ga uporabljamo, kot je priporočeno. Med zdravljenjem z zdravilom Tramundin ne smete voziti motornih vozil ali upravljati strojev.

To še posebej velja ob sočasni uporabi psihotropnih snovi in alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tramundin, sta slabost in omotica. Opazili so ju pri več kot 1 od 10 bolnikov.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole: 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).

Bolezni imunskega sistema

redki: preobčutljivost (npr. dispneja, bronhospazem, sopihajoče dihanje, angionevrotični edem) in anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

neznana: hipoglikemija pri diabetikih

Srčne bolezni

neznana: bradikardija

Žilne bolezni

občasni: učinki na regulacijo obtoka (palpitacije, tahikardija, ortostatska hipotenzija do cirkulatornega kolapsa). Ti neželeni učinki se lahko pojavijo zlasti v stoječem položaju, po intravenskem dajanju in pri bolnikih, ki se fizično napenjajo

neznana: hipertenzija

Bolezni živčevja

zelo pogosti: omotica

pogosti: glavobol, zaspanost, somnolenca

občasni: kognitivne in senzorične motnje (npr. nesposobnost odločanja, motnje dožemanja), spremembe apetita, parestezija, tremor, depresija dihanja, psihomotorična hiperaktivnost in epileptični krči.

Če priporočene odmerke znatno presežemo in dajemo sočasno druge depresorje centralnega živčevja, se lahko razvije depresija dihanja. Epileptične krče so opažali zlasti pri visokih odmerkih tramadola ali pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko delujejo konvulzivno, ali znižajo prag krčev (npr. antidepresivi ali antipsihotiki).

redki: nenamerno krčenje mišic, sinkopa

neznana: motnje govora, serotoninjski sindrom

Psihiatrične motnje

občasni: halucinacije, zmedenost, motnje spanja, tesnoba, nočne more.
Poročali so o različnih psihiatričnih motnjah, ki se pri posameznikih razlikujejo po jakosti in vrsti (odvisne so od osebnosti in trajanja zdravljenja). To vključuje spremembe razpoloženja (običajno evforično razpoloženje, občasno disforija, zmanjšana aktivnost, čustvena labilnost).
Razvije se lahko odvisnost (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

občasni: zamegljen vid
neznana: midriaza

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni: Poročali so o težavah pri dihanju (dispneja, bronhospazem, depresija dihanja) in poslabšanju astme, čeprav vzročna povezava s tramadolom ni bila potrjena.
neznana: kolcanje

Bolezni prebavil

zelo pogosti: slabost
pogosti: bruhanje, zaprtje, suha usta
občasni: bljuvanje, driska, draženje v prebavilih (npr. občutek pritiska v želodcu, napihnjenost)

Bolezni kože in podkožja

pogosti: hiperhidroza
občasni: kožne reakcije (pruritus, izpuščaj, urtikarija, rdečica), angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: zmanjšana mišična moč

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: zvišane vrednosti jetrnih encimov

Bolezni sečil

redki: motnje v mokrenju, zmanjšana diureza, retencija urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija
občasni: utrujenost, odtegnitveni sindrom*
neznana: odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih

*Podaljšana uporaba zdravila Tramundin lahko povzroči razvoj odvisnosti, čeprav je tveganje za to majhno. Po prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo znaki odtegnitve, ki vključujejo agitacijo, anksioznost, živčnost, nespečnost, motnje spanja, hiperkinezijo, tremor in gastrointestinalne simptome. Ostali simptomi, ki so bili zelo redko opaženi po prekinitvi zdravljenja s tramadolom so: napadi panike, huda tesnoba, halucinacije, parestezija, tinitus in neobičajni simptomi centralnega živčnega sistema (zmedenost, blodnje, personalizacija, 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

Praviloma so simptomi prevelikega odmerjanja s tramadolom tisti, ki so jih opazili tudi pri drugih opioidnih analgetikih, in vključujejo miozo, bruhanje, cirkulatorni kolaps, sedacija, motnje zavesti do kome, krče in depresijo dihanja, ki lahko v hudih primerih vodi do smrtnega izida.

Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

Ravnanje pri zastrupitvi

Dihalne poti je treba ohraniti [Ohranjanje prostih dihalnih poti (aspiracija)]. Vzdrževanje dihalne funkcije in krvnega obtoka in praznjenje želodčne vsebine z vzpodbujanjem bruhanja (buden bolnik) ali izpiranjem želodca.

Čisti opioidni antagonisti, kot je nalokson, so specifični protistrupi za simptome zaradi prevelikega odmerjanja opioidov (npr. depresija dihanja), tudi tramadola. Čeprav ne zavira tramadolovega zaviralnega učinka na prevzem monoaminskih oksidaz in na učinke sproščanja serotonina. Začetni odmerek je od 0,4 do 2 mg naloksona intravensko. Če ne dosežemo želenega učinka, lahko odmerke ponavljamo na 2 do 3 minute. Če niti po 10 mg naloksona ne dosežemo ustreznega odziva, je verjetnost zastrupitve z opiodi zelo vprašljiva. V poskusih na živalih je bil nalokson pri zdravljenju krčev neučinkovit, zato naj se namesto njega uporabi intravensko diazepam. Druge podporne ukrepe je treba uporabiti, kot je potrebno.

Tramadol se minimalno izloča iz seruma s hemodializo ali hemafiltracijo (s težavo se dializira). Zato hemodializa in hemofiltracija nista sami po sebi primerni kot zdravljenje akutne zastrupitve s tramadolom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki, Drugi opiodi
Oznaka ATC: N02AX02

Mehanizem delovanja

Tramadol je centralno delujoči opioidni analgetik. Je neselektivni čisti agonist na μ -, δ - in κ - opioidnih receptorjih z višjo afiniteto za μ -receptorje. Ostali mehanizmi, ki lahko prispevajo k njegovemu analgetičnemu učinku so zaviranje nevronskega privzema noradrenalina in povečanje sproščanja serotonina.

Tramadol ima antitusičen učinek.

Nasprotno od morfina, tramadol v obsegu analgetičnih odmerkov ne povzroča depresije dihanja in ne vpliva na motiliteto gastrointestinalnega trakta.

Njegovi učinki na kardiovaskularni sistem so majhni. Jakost tramadola je opisana kot 1/10 do 1/6 morfinove.

Pediatrična populacija

Učinke enteralne in parenteralne uporabe tramadola so preučevali v klinični študiji, ki je vključevala več kot 2000 pediatričnih bolnikov v starostnem obdobju od novorojenčka do 17 let. Preučevane indikacije za zdravljenje bolečine so bile: bolečina po operaciji (večinoma abdominalne bolečine), bolečina po operativni odstranitvi zoba, bolečina zaradi zlomov, opeklin in travm ter drugi tipi bolečine, ki zahtevajo vsaj 7-dnevno analgetično zdravljenje. Za enkratne odmerke do 2 mg/kg ali večkratne odmerke do 8 mg/kg na dan (do maksimalno 400 mg na dan) so dokazali, da je učinek tramadola večji kot učinek placeba ter večji ali pa 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka se tramadol skoraj popolnoma absorbira (90 %). Absolutna biološka uporabnost tramadola je približno 70 %, ne glede na sočasno jemanje hrane. Razliko med absorbiranim in razpoložljivim nepresnovljenim tramadolom lahko razložimo z majhnim učinkom prvega prehoda. Po peroralnem dajanju je metabolizem prvega prehoda največ 30 %. Učinkovina kaže visoko afiniteto za tkivo ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Vezava na beljakovine je 20 %.

Porazdelitev in biotransformacija

Po dajanju 100 mg zdravila Tramundin je dosežena največja plazemska koncentracija (C_{max}) po 4.3 urah in znaša 142 ± 46 ng/ml. Po dajanju 200 mg zdravila Tramundin znaša po 4.3 urah največja koncentracija (C_{max}) 253 ± 58 ng/ml. Tramadol prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in skozi placento. V zelo nizkih koncentracijah so tramadol in njegov O-demetil derivat našli v materinem mleku (0,1 % oz. 0,02 % danega odmerka).

Tramadol se v glavnem presnavlja s CYP2D6 v terapevtsko aktivni O-demetiltramadol (M1), za katerega se je pokazalo, da ima analgetično delovanje pri glodalcih. Tramadol se presnavlja tudi s CYP3A4 v N-demetilni metabolit. Ti metaboliti gredo nadalje v reakcije sulfatacije in glukoronidacije. Do sedaj so v urinu ugotovili 11 presnovkov. Raziskave na živalih kažejo, da je O-demetil tramadol 2- do 4- krat močnejši od izvirne učinkovine. Njegova razpolovna doba $t_{1/2,\beta}$ (6 zdravih prostovoljcev) je 7,9 ur (razpon 5,4-9,6 ur) in je podobna tramadolovi. Inhibicija izoencimov CYP3A4 in/ali CYP2D6 je vključena v biotransformacijo tramadola in lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovega aktivnega presnovka.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja zdravila $t_{1/2,\beta}$ je 6 ur, ne glede na pot vnosa zdravila. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je čas izločanja lahko tudi do 1,4-krat daljši. Razpolovni čas izločanja zdravila s podaljšanim sproščanjem je podaljšán na približno 12-16 ur.

Tramadol in njegovi presnovki se skoraj v celoti izločajo z urinom. Skupni izloček z urinom je 90 % celotnega danega radioaktivnega odmerka.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol kaže linearni farmakokinetični profil znotraj svojega terapevtskega območja. Odnos med koncentracijo v serumu in analgetičnim učinkom je odvisen od odmerka, čeprav se v posameznih primerih kažejo večja odstopanja. Praviloma je učinkovita koncentracija v serumu 100–300 ng/ml.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Pri bolnikih z moteno ledvično ali jetrno funkcijo je pričakovati nekoliko podaljšano razpolovno dobo. Pri bolnikih z jetrno cirozo so ugotovili razpolovno dobo $13,3 \pm 4,9$ ur (tramadol) in $18,5 \pm 9,4$ ur (O-demetil tramadol), v ekstremnih primerih pa 22,3 in 36,0 ur. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 5 ml/min) so bile vrednosti $11 \pm 3,2$ ur in $16,9 \pm 3,0$ ure, v

ekstremnih primerih pa 19,5 ur in 43,2 ure.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika tramadola in O-desmetiltramadola po enkratni in večkratni peroralni uporabi pri bolnikih, starih med 1 in 16 let, se je v splošnem izkazala podobna farmakokinetiki pri odraslih, kadar odmerki prilagajamo na telesno maso; vendar pa je variabilnost med posameznimi bolniki večja pri otrocih, starih 8 let ali manj.

Farmakokinetiko tramadola in O-desmetiltramadola so raziskovali tudi pri otrocih, mlajših od 1 let starosti, a izsledki niso bili povsem okarakterizirani. Podatki iz študij pri tej starostni skupini kažejo, da se tvorba O-desmetiltramadola preko CYP2D6 pri novorojenčkih stalno povečuje, raven aktivnosti CYP2D6, ki je značilna za odrasle, pa naj bi se pojavila pri starosti 1 leta. Dodatno lahko nezrelost glukuronidacijskega sistema in renalne funkcije upočasnijo izločanje ter povzročijo zadrževanje O-desmetiltramadola v telesu pri otrocih, mlajših od 1 leta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost

Tramadol se ni izkazal za genotoksičnega pri bakterijskem testu mutagenosti, pri testu kromosomske aberacije s humanimi limfociti in pri *in vivo* mikronukleosnem testu pri miših. V literaturi so poročali o pozitivnih genotoksičnih rezultatih pri limfomskem mišjem testu v prisotnosti metabolične aktivacije. Glede na razpoložljive podatke, tramadol ne predstavlja genotoksičnega tveganja pri ljudeh.

Karcinogenost

Tramadol, ki je bil dve leti, dnevno, peroralno uporabljen pri podganah in miših ni pokazal karcinogenosti.

Reprodukтивna in razvojna toksičnost

Učinkov tramadola na plodnost samcev ali samic pri podganah niso opazili. Pri razvojnih študijah na podganah so se pojavile malfomacije na plodu v prisotnosti toksičnosti in umrljivosti pri materah. Pri odmerkih 20 mg/kg/dan ni bilo opaziti učinkov na razvoj podgan. Ko so samice podgan v času nosečnosti in dojenja prejemale 60 mg/kg/dan se je povečala smrtnost mladičev in zmanjšanje telesne mase potomcev med dojenjem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
cetil in stearylalkohol
smukec (E553b)
magnezijev stearat
etilceluloza
dibutylsebat
oleinska kislina
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)

Obloga tablete

laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 4000
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta ovojnine: beli, neprozorni PVC/aluminijasti pretisni omoti.

Velikost pakiranja: škatla s 50 tabletami (5 x 10 tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Mundipharma Gesellschaft m. b. H.

Wiedner Gürtel 13

Turm 24, OG 15

1100 Dunaj

Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/00/01557/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 18.1.2000

Datum zadnjega podaljšanja: 11.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 7. 2021