

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tramal 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Tramal 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Tramal 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: tramadolijev klorid

Tramal 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 100 mg tramadolijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2,55 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Tramal 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 150 mg tramadolijevega klorida.

Pomožni snovi z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2,55 mg laktoze monohidrata in kinolinsko rumeno (E104) (glejte poglavje 4.4).

Tramal 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 200 mg tramadolijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2,51 mg laktoze monohidrata in kinolinsko rumeno (E104) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim proizvajalčevim logotipom na eni strani.

100-miligramske tablete: bele tablete, na drugi strani je oznaka T1

150-miligramske tablete: svetlo oranžne tablete, na drugi strani je oznaka T2

200-miligramske tablete: rjavo oranžne tablete, na drugi strani je oznaka T3

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 bolnikovi individualni občutljivosti. Praviloma je treba izbrati 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 Tramal:

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Običajni začetni odmerek tramadolijevega klorida je 100 mg dvakrat na dan, zjutraj in zvečer. Če olajšanje bolečine ni zadostno, lahko odmerek postopoma povečujemo do 150 mg ali 200 mg tramadolijevega klorida, dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Bolnik v nobenem primeru ne sme prejemati zdravila Tramal dlje, kot je za zdravljenje nujno potrebno. Če je zaradi narave in resnosti bolezni potrebno dolgotrajno zdravljenje bolečine z zdravilom Tramal, moramo bolnika ves čas natančno in redno nadzorovati ali po potrebi prekiniti njegovo zdravljenje. Vedno znova je treba presoditi, ali je nadaljnje zdravljenje bolečine z zdravilom Tramal še potrebno in v kolikšnem obsegu.

Pediatrična populacija

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

Starejši ljudje

Bolnikom do 75 let, ki nimajo klinično dokazane jetrne ali ledvične insuficiencie, odmerka zdravila običajno ni treba prilagajati. Pri ljudeh, starih več kot 75 let, je izločanje lahko podaljšano, zato je treba glede na bolnikovo stanje po potrebi podaljšati odmerni interval.

Bolniki z ledvično insuficienco/na dializi in okvaro jeter

Pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno insuficienco je izločanje tramadola podaljšano. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno pretehtati podaljšanje odmernega intervala glede na bolnikove potrebe. Za bolnike s hudo ledvično in/ali jetrno insuficienco zdravilo Tramal tablete s podaljšanim sproščanjem ni priporočljivo.

Način uporabe

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

Cilji in prenehanje zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tramal se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja, ter o načrtu za zaključek zdravljenja v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja s tramadolom, je morda priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. Če ni ustreznega obvladovanja bolečine, je treba upoštevati možnost pojava hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Tramal 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.

Sočasna uporaba zdravila Tramal in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje tega zdravila s sedativnimi zdravili dovoljeno le za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite, da boste zdravilo Tramal predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je potrebno uporabiti najnižji učinkoviti odmerek zdravila Tramal, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo, da obvestite bolnike in njihove negovalce, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Motnje dihanja v spanju

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

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

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 pojava epileptičnih napadov 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.

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo Tramal, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje z opioidi lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Tramal lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi

(vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. huda depresija, anksioznost in osebne motnje) v osebni anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tramal in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov iskanja zdravil, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prežgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini), ki jih bolniki uporabljajo sočasno. Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

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.

Insuficienca nadledvičnih žlez

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Sindromi akutne ali kronične insuficiencie 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, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

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

Presnova z encimom CYP2D6

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

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

Populacija	Prevalenca v odstotkih
Afriška/etiopska	29 %

Afroameriška	od 3,4 % do 6,5 %
Azijska	od 1,2 % do 2 %
Kavkazijska	od 3,6 % do 6,5 %
Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severnoevropska	od 1 % do 2 %

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.

Pomožne snovi

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

Zdravili Tramal 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in Tramal 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujeta barvilo kinolinsko rumeno (E104). Kinolinsko rumeno lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Tramal 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 Tramal ni izključeno.

Pri sočasnem jemanju zdravila Tramal 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 sorodne učinkovine, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem.

Odmerek zdravila Tramal in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravila Tramal z gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt.

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

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

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

Med sočasnim zdravljenjem s tramadolom in kumarinskimi derivati (npr. z varfarinom), je potrebna previdnost zaradi poročil o povišanem INR z večjo krvavitvijo in ekhimozi pri nekaterih bolnikih.

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 ondasetrona, 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. Teratogenih učinkov niso opazili. 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

Četudi bolniki jemljejo zdravilo Tramal 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 Tramal 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 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 iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Bolezni imunskega sistema

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

Srčne bolezni

Občasni: vpliv na delovanje obtočil (palpitacije, tahikardija). Navedena neželena učinka se lahko pojavita zlasti pri intravenski aplikaciji in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

Redki: bradikardija

Preiskave

Redki: zvišan krvni tlak

Žilne bolezni

Občasni: 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.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotica

Pogosti: glavobol, zaspanost

Redki: parestezija, tremor, konvulzije, nehoteno krčenje mišic, motnje v koordinaciji, sinkopa, motnje govora

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).

Neznana pogostnost: serotoninški sindrom

Presnovne in prehranske motnje

Redki: spremenjen apetit

Neznana pogostnost: hipoglikemija

Psihiatrične motnje

Redki: halucinacije, zmedenost, motnje spanja, delirij, anksioznost in nočne more

Po dajanju zdravila Tramal 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 dojetja). 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).

Očesne bolezni

Redki: mioza, zamegljen vid, midriaza

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: depresija dihanja, dispneja

Neznana pogostnost: kolcanje

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 tudi o poslabšanju astme, čeprav vzročna povezanost ni bila potrjena.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: zaprtje, suha usta, bruhanje

Občasni: siljenje na bruhanje, prebavno nelagodje (občutek tiščanja v trebuhu, napenjanje), driska

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: hiperhidroza

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: motorična oslabelost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri posameznih bolnikih se je ob terapevtski uporabi tramadola povečala vrednost jetrnih encimov.

Bolezni sečil

Redki: motnje uriniranja (dizurija in zastajanje seča)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila Tramal lahko povzroči odvisnost od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmerek in trajanje zdravljenja z opiodi (glejte poglavje 4.4).

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 kateremkoli 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.

Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

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 podaljšanim sproščanjem.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 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 proučevali v kliničnih preskušanjih, ki so vključevala več kot 2.000 pediatričnih bolnikov v starostnem obdobju od novorojenčkov do 17 let. Indikacije za zdravljenje bolečine, ki so jih proučevali v teh preskušanjih, so vključevale bolečino po kirurškem posegu (v glavnem v trebušni votlini), po kirurški ekstrakciji zoba, kot posledico zlomov, opeklin in telesnih poškodb kot tudi drugih bolečinskih stanj, ki verjetno zahtevajo vsaj 7-dnevno analgetično zdravljenje.

V enkratnih odmerkih do 2 mg/kg ali večkratnih odmerkih do 8 mg/kg na dan (do največjega odmerka 400 mg na dan) se je učinkovitost tramadola izkazala za boljše kot pri placebo in za boljše ali enako kot pri paracetamolu, nalbufinu, petidinu ali morfinu v majhnih odmerkih. Izvedena klinična preskušanja so potrdila učinkovitost tramadola. Varnostni profil tramadola je bil podoben pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starejših od 1 leta (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Okrog 20 % tramadola se veže na beljakovine v plazmi.

Zdravilo Tramal doseže najvišjo koncentracijo v plazmi 4,9 ure po zaužitju odmerka 100 mg ($C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml) in 4,8 ure po zaužitju odmerka 200 mg ($C_{\max} = 260 \pm 62$ ng/ml).

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).

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2,\beta}$) je približno 6 ur ne glede na način jemanja. Pri bolnikih, starih več kot 75 let, lahko traja izločanje približno 1,4-krat dlje.

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 tramadol. Med preostalimi presnovki obstajajo pri posameznikih pomembne kvantitativne razlike. Do sedaj so v seču odkrili enajst presnovkov. Študije pri živalih pokazale, da je O-demetil tramadol dva- do štirikrat učinkovitejši kot matična učinkovina. Njegov razpolovni čas $t_{1/2,\beta}$ (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.

Tramadol in njegovi presnovki se skoraj v celoti izločijo skozi ledvice. V seču so izmerili 90 % celokupnega radioaktivno označenega odmerka tramadola. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim ali ledvičnim delovanjem se lahko razpolovni čas tramadola nekoliko podaljša. 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 ledvično insuficienco (očistek kreatinina $< 0,083$ ml/s (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 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

Farmakokinetika tramadola in O-demetil tramadola po enkratnem in večkratnem peroralnem dajanju osebam v starosti od 1 leta do 16 let je bila na splošno podobna tisti pri odraslih, kadar so jim prilagodili odmerke na telesno maso, toda z večjo variabilnostjo med otroci, starimi 8 let in mlajšimi.

Farmakokinetiko tramadola in O-demetil tramadola so proučevali pri otrocih, mlajših od 1 leta, vendar ni bila popolnoma okarakterizirana. Informacije iz študij, ki so vključevale to starostno skupino, kažejo, da se stopnja tvorbe O-demetil tramadola s CYP2D6 pri novorojenčkih nenehno povečuje in da je enaka aktivnost CYP2D6 kot pri odraslih domnevno dosežena pri starosti 1 leta. Poleg tega je lahko počasnejše izločanje in kopičenje O-demetil tramadola pri otrocih, mlajših od 1 leta, posledica nerazvitega sistema glukoronidacije in nerazvitega delovanja ledvic.

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 prejetjo učinkovino. Znaki spremenjenega delovanja osrednjega živčevja so se pokazali šele pri odmerkih, ki so močno presegli 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 samiškah in kostne nepravilnosti pri potomcih.

Pri nekaterih *in vitro* preskušanjih se je pokazalo mutageno delovanje, ki pa ga *in vivo* študije niso potrdile. Glede na do sedaj zbrane podatke lahko tramadol opredelimo kot nemutageno učinkovino.

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

Tramal 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza
- hipromeloza 100 000 mPa·s
- magnezijev stearat (E470b)
- brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete:

- hipromeloza 6 mPa·s
- laktoza monohidrat
- makrogol 6000
- propilenglikol
- smukec
- titanov dioksid (E171)

Tramal 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza
- hipromeloza 100 000 mPa·s
- magnezijev stearat (E470b)
- brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete:

- hipromeloza 6 mPa·s
- laktoza monohidrat
- makrogol 6000
- propilenglikol
- smukec
- titanov dioksid (E171)
- kinolinsko rumeno (E104)
- rdeči železov oksid (E172)

Tramal 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza
- hipromeloza 100 000 mPa·s
- magnezijev stearat (E470b)
- brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete:

- hipromeloza 6 mPa·s
- laktoza monohidrat
- makrogol 6000
- propilenglikol

- smukec
- titanov dioksid (E171)
- kinolinsko rumeno (E104)
- rdeči in rjavi železov oksid (E172)

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

aluminijev/polipropilenski ali aluminijev/PVC/PVDC pretisni omot
Škatle s 30 tabletami s podaljšanim sproščanjem.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadno ovojnino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

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

H/92/01556/001-003, H/92/01556/010-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 7. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 2. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 5. 2024