

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Tramal 50 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tvrda kapsula sadrži 50 mg tramadolklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Sjajna duguljasta tvrda kapsula, žuta/žuta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika.

Općenito, potrebno je odabrati najnižu djelotvornu dozu. Dnevna doza od 400 mg tramadolklorida se ne smije prekoračiti, osim u specijalnim kliničkim okolnostima (bolovi kod tumora i jaki postoperativni bolovi).

Ukoliko nije drugačije propisano, Tramal tvrde kapsule se daju na sljedeći način:

##### *Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina*

50-100 mg tramadolklorida (1-2 kapsule) svakih 4-6 sati (vidjeti dio 5.1.).

Maksimalna dnevna doza je 400 mg (8 kapsula).

**Akutna bol:** Obično je potrebna početna doza od 100 mg. Nakon toga mogu se primijeniti doze 50-100 mg u intervalima 4-6 sati, a duljinu primjene treba prilagoditi kliničkoj potrebi.

**Bol povezana s akutnim stanjima:** Preporučena je početna doza od 50 mg, a nakon toga dozu je potrebno titrirati prema težini boli. Budući da su prijavljeni simptomi ustezanja i razvoja ovisnosti, potrebno je u redovnim intervalima procijeniti potrebu za nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4.).

##### *Pedijatrijska populacija*

Zbog visoke doze Tramal tvrde kapsule nisu prikladne za primjenu kod djece mlađe od 12 godina.

##### *Stariji bolesnici*

Obično nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika do 75 godina starosti u kojih se klinički ne manifestira insuficijencija jetre ili bubrega.

U starijih bolesnika čija dob prelazi 75 godina, eliminacija može biti produljena. Zbog toga se, ukoliko je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

#### *Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom/na dijalizi i oštećenjem jetre*

U bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom eliminacija tramadola je odgođena. Kod takvih bolesnika treba pažljivo razmotriti povećanje intervala između doza, sukladno potrebama bolesnika. Tramal se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

#### Trajanje primjene

Tramadol se ne smije ni pod kojim okolnostima davati duže nego što je to apsolutno potrebno. Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija boli obzirom na vrstu i ozbiljnost bolesti, moraju se u redovitim i kratkim vremenskim razmacima provoditi pažljive i redovite kontrole (uz prekide liječenja, ako je potrebno) kojima se utvrđuje je li potrebno i u kojem vremenskom razmaku daljnje liječenje Tramal tvrdim kapsulama.

### **4.3. Kontraindikacije**

Tramal tvrde kapsule su kontraindicirane:

- u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u akutnoj intoksikaciji alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili drugim psihotropnim lijekovima
- u bolesnika koji se liječe MAO-inhibitorima ili koji su ih uzimali u posljednjih 14 dana (vidjeti dio 4.5.)
- u bolesnika u kojih epilepsija nije adekvatno kontrolirana lijekovima
- u liječenju sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Tramal se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Tramal se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, u bolesnika s povredom glave, u šoku, s promijenjenim stanjem svijesti nepoznata uzroka, poremećajima koji zahvaćaju dišni centar ili dišnu funkciju, u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

U bolesnika koji su osjetljivi na opijate, Tramal se smije upotrebljavati samo uz oprez.

Kod bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji u isto vrijeme uzimaju lijekove koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5.), ili ako je preporučena maksimalna doza značajno prekoračena (vidjeti dio 4.9.), liječenje se treba provoditi uz oprez budući se pod tim uvjetima respiratorna depresija ne može isključiti.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza (400 mg). Dodatno, tramadol može povećati rizik od napadaja u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag napadaja (vidjeti dio 4.5.). Osobe koje boluju od epilepsije, ili osobe koje su sklone napadajima, smiju se liječiti tramadolom samo ako je to neophodno.

Može se razviti tolerancija te psihička i fizička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. U bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili stvaranju ovisnosti, liječenje Tramalom smije se provoditi samo u kratkim vremenskim periodima i to pod strogim nadzorom liječnika.

Ako bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja.

Tramadol nije prikladan kao zamjena u liječenju bolesnika koji su ovisni o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može potisnuti simptome prestanka uzimanja morfina.

### **Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima**

Istodobna primjena lijeka Tramal i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće druge mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka Tramal sa sedativnim lijekovima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

### **Poremećaji disanja povezani sa spavanjem**

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

### **Serotoninski sindrom**

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim agensima ili tramadol kao monoterapiju (vidjeti dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim agensima, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno prilikom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotonergičkim lijekovima obično dovodi do brzog poboljšanja stanja.

### **Adrenalna insuficijencija**

Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je potrebno praćenje bolesnika i nadomjesna terapija glukokortikoidima. Simptomi akutne ili kronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni tlak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

### **Metabolizam putem CYP2D6**

Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne.

Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

<b>Populacija</b>	<b>Prevalencija %</b>
afrička/etiopska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bjelačka	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1% do 2%

### **Postoperativna primjena u djece**

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

### **Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom**

Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Tramal se ne smije kombinirati s MAO-inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

U slučaju prethodnog liječenja MAO-inhibitorima i to u razdoblju od 14 dana prije uporabe opioida petidina, zapaženo je po život opasno djelovanje na središnji živčani sustav te respiratornu i kardiovaskularnu funkciju. Iste se interakcije s MAO-inhibitorima ne mogu isključiti tijekom liječenja Tramalom.

Istodobnom primjenom Tramala s drugim lijekovima koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol, može se pojačati učinak na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8).

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja, koja su do sada provedena, pokazali su da nakon istodobne ili prethodne primjene cimetidina (inhibitor enzima) nije vjerojatan nastanak klinički relevantnih interakcija. Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetski učinak i smanjiti trajanje djelovanja.

Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag napadaja (kao bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol) za izazivanje konvulzija.

Nije preporučljivo kombinirati tramadol s mješovitim agonistima/antagonistima (npr. buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom) jer se u takvim okolnostima teoretski može smanjiti analgetski učinak čistoga agonista.

Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog unosa serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibitori MAO (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može prouzročiti serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Prestanak uzimanja serotoninergičnih lijekova obično brzo donosi poboljšanje. Primjena lijekova ovisi o prirodi i težini simptoma.

Potreban je oprez tijekom istodobnog liječenja tramadolom i derivatima kumarina (npr. varfarinom), jer je zabilježeno da je u nekih bolesnika došlo do povećanja vrijednosti INR, praćeno značajnim krvarenjem i ekhimozama.

Drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinička važnost takve interakcije nije poznata (vidjeti dio 4.8.).

U ograničenome broju ispitivanja, nakon predoperativne ili postoperativne primjene antiemetika ondansetrona (antagonista 5-HT<sub>3</sub> receptora) zabilježena je povećana potreba za tramadolom kod bolesnika s postoperativnom boli.

#### *Lijekovi sa sedativnim djelovanjem poput benzodiazepina ili srodnih lijekova*

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na središnji živčani sustav. Dozu i trajanje istodobnog liječenja treba ograničiti (vidjeti dio 4.4.)

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama otkrila su da tramadol u vrlo visokim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Teratogeni učinak nije zapažen. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne postoji dovoljno dokaza o neškodljivosti tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se Tramal ne smije primjenjivati u trudnica.

Tramadol, kada se daje prije ili tijekom porođaja, ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može izazvati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički relevantne. Dugotrajna uporaba tramadola u trudnoći može uzrokovati nastanak simptoma sustezanja kod novorođenčadi.

### Dojenje

Otpribliže 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3% doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

### Plodnost

Post-marketingško praćenje ne pokazuje djelovanje tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju djelovanje tramadola na plodnost.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Čak i onda kada se pravilno uzima uz pridržavanje uputa, Tramal može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje drugih psihotropnih supstancija, posebno alkohola.

#### 4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave primjene lijeka jesu mučnina i omaglica, a obje se javljaju u više od 10% bolesnika. Za procjenu učestalosti nuspojava koristi se sljedeća klasifikacija:

Vrlo često:	≥ 1/10
Često:	≥ 1/100 - < 1/10
Manje često:	≥ 1/1000 - < 1/100
Rijetko:	≥ 1/10 000 - < 1/1000
Vrlo rijetko:	< 1/10 000
Nepoznato:	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

##### Srčani poremećaji

*Manje često:* djelovanje na srce i cirkulaciju krvi (palpitacija, tahikardija)

Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene, te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

*Rijetko:* bradikardija

##### Pretrage:

*Rijetko:* povišeni krvni tlak

##### Krvožilni poremećaji

*Manje često:* kardiovaskularna regulacija (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps).

Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene, te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

*Rijetko:* promjene apetita

*Nepoznato:* hipoglikemija

##### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Rijetko:* respiratorna depresija, dispneja

Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju lijekovi koji depresivno djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.5.), može doći do depresije disanja.

*Nepoznato:* štućavica

##### Poremećaji živčanog sustava

*Vrlo često:* omaglica

*Često:* glavobolja, somnolencija

*Rijetko:* poremećaji govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna koordinacija, sinkopa.

Konvulzije nastaju poglavito nakon primjene visokih doza tramadola, ili nakon istodobnog liječenja s lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

*Nepoznato:* serotoniniski sindrom

##### Psihijatrijski poremećaji

*Rijetko*: halucinacije, konfuzija, poremećaj spavanja, delirij anksioznost i noćne more. Psihičke nuspojave, koje mogu nastupiti nakon primjene tramadola, variraju po intenzitetu i prirodi od bolesnika do bolesnika (što ovisi o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja). One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično veselo raspoloženje, povremeno agitaciju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost), te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (promjene u shvaćanju i prepoznavanju, što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Može nastati ovisnost.

Simptomi apstinencijskih reakcija, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkineza, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, koji su zabilježeni u vrlo rijetkim slučajevima prilikom prekida uzimanja tramadola, uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, šum u uhu te neuobičajene SŽS simptome (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

#### Poremećaji oka

*Rijetko*: mioza, midrijaza, zamagljen vid

#### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo često*: mučnina

*Često*: konstipacija, suha usta, povraćanje

*Manje često*: nagon na povraćanje, želučani problemi (osjećaj pritiska u želucu, nadutost) i dijareja.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Često*: hiperhidroza

*Manje često*: kožne reakcije (npr. svrbež, crvenilo kože, osip)

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

*Rijetko*: slabost mišića

#### Poremećaji jetre i žuči

*Vrlo rijetko*: zabilježeno je da je u nekoliko izoliranih slučajeva došlo do povećanja vrijednosti jetrenih enzima, što je bilo vremenski povezano s terapijskom primjenom tramadola.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

*Rijetko*: poremećaji mokrenja (otežano mokrenje, dizurija i retencija mokraće)

#### Poremećaji imunološkog sustava

*Rijetko*: alergijske reakcije (tj. dispneja, bronhospazam, piskanje ili zviždanje u plućima pri disanju, angioedem) i anafilaksija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Često*: iscrpljenost

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

### *Simptomi*

Nakon intoksikacije tramadolom u načelu se mogu očekivati simptomi koji nalikuju simptomima drugih analgetika (opioida) s centralnim djelovanjem. Oni obuhvaćaju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja.

Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

### *Liječenje*

Provode se opće hitne mjere prve pomoći. Osigurajte prohodnost dišnih puteva (aspiracija!), održavajte disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. Antidot za depresiju respiracije jest nalokson. U pokusima na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U takvim se slučajevima mora intravenski dati diazepam.

Tramadol se iz seruma minimalno eliminira hemodijalizom ili hemofiltracijom. Provođenje samo hemodijalize ili hemofiltracije nije dovoljno za detoksikaciju u liječenju akutnog trovanja Tramal tvrdim kapsulama.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali opioidi  
ATK oznaka: N02AX02

Tramadol je opioidni analgetik s centralnim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist na opioidnim receptorima  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  s većim afinitetom za  $\mu$ -receptor. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetičkom učinku jesu inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina te povećanje oslobađanja serotonina.

Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, kada se tramadol daje u analgetskim dozama u širokom rasponu, ne izaziva respiratornu depresiju. Isto tako ne utječe na gastrointestinalni motilitet. Učinak na kardiovaskularni sustav obično je slab. Zabilježeno je da jačina tramadola iznosi 1/10 do 1/6 jačine morfina.

### *Pedijatrijska populacija*

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne uporabe tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina.

Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je djelotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno), te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost tramadola.

Sigurnosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2.).

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Više od 90% tramadola se apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70%, bez obzira na istodobno uzimanje hrane. Do razlike između apsorbiranog i

nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog niskoga učinka prvog prolaza. Učinak prvoga prolaza nakon oralne primjene jest najviše 30 %.

#### Distribucija

Nakon oralne primjene 100 mg tramadola u tekućem obliku, vršne koncentracije u plazmi nakon 1.2 sata iznosile su  $C_{\max}=309 \pm 90$  ng/ml. Nakon primjene iste doze u krutom obliku za oralnu primjenu vršne koncentracije u plazmi nakon 2 sata iznosile su  $C_{\max} = 280 \pm 49$  ng/ml.

Tramadol ima visoki afinitet za tkiva ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Vežanje na proteine plazme iznosi oko 20%.

Tramadol prolazi krvno-moždanu i placentalnu barijeru. Vrlo se male količine tvari i njezinih O-desmetil derivata nalaze u majčinu mlijeku čovjeka (0,1% odnosno 0,02 % primijenjene doze).

Inhibicija jednoga ili oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 koji su uključeni u biotransformaciju tramadola, može negativno utjecati na plazmatsku koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita.

#### Biotransformacija

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira pomoću N- i O-demetilacije i konjugacije produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-desmetiltramadol. Među pojedincima postoje znatne kvantitativne razlike između drugih metabolita. Do sada je u urinu pronađeno jedanaest metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-desmetiltramadol za faktor od 2-4 jači od ishodišnog spoja. Njegov je poluvijek  $t_{1/2,\beta}$  (6 zdravih dobrovoljaca) 7,9 h (u rasponu od 5,4 – 9,6 h), i približno je jednak onome tramadola.

#### Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti izlučuju se gotovo potpuno bubrezima. Kumulativno izlučivanje putem mokraće iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvijek se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre određen je poluvijek eliminacije od  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) i  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol), a u ekstremnom slučaju 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika sa renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $< 5$  ml/min) vrijednosti su iznosile  $11 \pm 3,2$  h i  $16,9 \pm 3$ h, a u jednom ekstremnom slučaju 19,5 h odnosno 43,2 h.

#### Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Odnos između serumske koncentracije i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali u izoliranim slučajevima znatno varira. Obično je djelotvorna serumska koncentracija od 100-300 ng/ml.

#### Pedijatrijska populacija

Opaženo je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne i višekratne doze kod ispitanika od 1 do 16 godine starosti općenito slične kao kod odraslih kad se doza prilagodi po tjelesnoj masi, ali s većom interindividualnom varijabilnošću kod djece od 8 godina i manje.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se stopa formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava kod novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena kod odraslih, u djece dostiže oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primjene tramadola u štakora i pasa tijekom 6 – 26 tjedana, te oralne primjene u pasa u trajanju od 12 mjeseci, provedena su hematološka, kliničko-kemijska i histološka ispitivanja koja su pokazala da nema dokaza za promjene koje se mogu dovesti u vezu sa supstancijom. Manifestacije na središnjem živčanom sustavu nastupile su samo nakon velikih doza koje su bile znatno veće od terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije te smanjeno dobivanje na težini. Štakori i psi podnosili su bez ikakvih reakcija oralne doze od 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg tjelesne težine, a psi rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan naviše imale toksičan učinak na ženke i povećale neonatalni mortalitet. Retardacija na potomstvu nastupila je u obliku poremećaja osifikacije i kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Supstancija nije negativno utjecala na plodnost mužjaka. Nakon većih doza (od 50 mg/kg/dan naviše) ženke su pokazale smanjenu stopu trudnoće. U kunića je toksičan učinak utvrđen na ženkama počevši od 125 mg/kg pa naviše, te anomalije na kosturu u mladunaca.

U nekim je *in-vitro* testovima dokazan mutageni učinak. U ispitivanjima *in-vivo* nije bilo takvih učinaka. Tramadol se, prema dosadašnjim saznanjima, može klasificirati kao nemutagena supstancija.

Na štakorima i miševima provedena su ispitivanja tumorigenskog potencijala tramadolklorida. Ispitivanjem na štakorima nije dokazano povećanje učestalosti tumora koje je povezano sa supstancijom. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica u mužjaka (ovisan o dozi, nesignifikantan porast počevši od doze od 15 mg/kg naviše), te porast pulmonarnih tumora u ženki u svim dozirnima skupinama (značajan, ali ne ovisi o dozi).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat  
silicij, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti E172  
indigotin E 132  
titanijev dioksid E 171  
želatina  
natrijev laurilsulfat  
capsugel ink 1007 crno

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

60 mjeseci

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25° C.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PP/Al ili PVC/Al blister  
20 ili 50 kapsula u blisteru

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Stada d.o.o., Hercegovačka 14, 10 000 Zagreb

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-722830373

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. studenog 2004.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. prosinca 2017.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. kolovoza 2022.