

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tramal 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tramal 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tramal 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tramal 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tramal 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem:
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 50 mg tramadolklorida.

Tramal 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem:
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 100 mg tramadolklorida.

Tramal 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem:
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 150 mg tramadolklorida.

Tramal 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem:
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 200 mg tramadolklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 2,5 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4.)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.
Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, s utisnutim logotipom proizvođača na jednoj strani.

Tramal 50 mg tableta s produljenim oslobađanjem
blijedo žute boje s utisnutim T0 na drugoj strani, promjera 9,7 – 10,3 mm

Tramal 100 mg tableta s produljenim oslobađanjem
bijeke boje s utisnutim T1 na drugoj strani, promjera 9,7 – 10,3 mm

Tramal 150 mg tableta s produljenim oslobađanjem
svijetlonarančaste boje s utisnutim T2 na drugoj strani, promjera 9,7 – 10,3 mm

Tramal 200 mg tableta s produljenim oslobađanjem
smečkastonarančaste boje s utisnutim T3 na drugoj strani, promjera 9,7 – 10,3 mm

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. Uobičajeno se liječenje provodi najnižom učinkovitom dozom.

Dnevna doza od 400 mg tramadola općenito se ne smije prekoračiti, osim u iznimnim slučajevima.

Ukoliko liječnik ne propiše drugačije, Tramal se uzima na sljedeći način:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Uobičajena početna doza iznosi 50 - 100 mg dva puta na dan, ujutro i uvečer. Ako bol dovoljno ne popusti, doza se može povećati na jednu tabletu od 150 mg ili na jednu tabletu od 200 mg dva puta na dan (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Tramal nije prikladan 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 jetrena ili bubrežna insuficijencija. U starijih bolesnika čija dob prelazi 75 godina eliminacija se može produžiti. Zbog toga se, ukoliko je potrebno, trebaju povećati intervali između doza, sukladno potrebama bolesnika.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom/dijaliza i oštećenjem jetre

U bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom eliminacija tramadola je usporena. Kod takvih bolesnika trebalo bi pažljivo razmisliti o povećanju intervala između doza, sukladno potrebama bolesnika. Tramal se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Način primjene

Tablete s produljenim oslobađanjem se moraju uzeti cijele, ne smiju se dijeliti ili žvakati te s dovoljnom količinom tekućine, neovisno o hrani.

Trajanje primjene

Tramal se ne smije davati duže nego što je to terapijski neophodno. Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija boli, moraju se u redovitim i kratkim vremenskim razmacima provoditi kontrole (uz prekide liječenja, ako je potrebno) kojima se utvrđuje, je li potrebno daljnje liječenje tramadolom, te u kojim dozama.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili 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
- za liječenje sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tramal se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, u bolesnika s povredom glave, u šoku, sa smanjenom svijesti nepoznata uzroka, poremećajima dišnoga centra ili funkcije, u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

U bolesnika koji su osjetljivi na opijate, tramadol 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 gornja 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 podložne 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 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 njegovatelje 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 propisivanih 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:

Populacija	Prevalencija %
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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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 značajnih interakcija. Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (aktivator enzima) može smanjiti analgetski učinak i smanjiti trajanje djelovanja.

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

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.

Postoji mogućnost da drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, inhibiraju metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Nije ispitana klinička važnost takve interakcije (vidjeti dio 4.8.).

U ograničenome je broju ispitivanja kod bolesnika s postoperativnom boli bila povećana potreba za tramadolom usljed predoperativne ili postoperativne primjene antiemetika ondansetrona, antagonista receptora 5-HT₃.

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. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne

postoji dovoljno dokaza o neškodljivosti tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se tramadol 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 značajne. Dugotrajna primjena tramadola u trudnoći može uzrokovati nastanak simptoma sustezanja kod novorođenčadi.

Dojenje

Otpriblike 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 ukazuje da tramadol utječe 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 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:	($\geq 1/10$)
Često:	($\geq 1/100 - < 1/10$)
Manje često:	($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Rijetko:	($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
Vrlo rijetko:	(< 1/10 000)
Nepoznato:	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Srčani poremećaji

Manje često: djelovanje na srce i krvnu cirkulaciju (palpitacije, 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 sredoprsta

Rijetko: respiratorna depresija, dispneja
Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju lijekovi s centralnim depresivnim učinkom (vidjeti dio 4.5.), može doći do depresije disanja.
Nepoznato: štucavica

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica
Često: glavobolja, somnolencija
Rijetko: poremećaj govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna kordinacija, sinkopa.
Epileptiformne su konvulzije nastupile 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: serotonininski sindrom

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: halucinacije, konfuzija, anksioznost, delirij, poremećaj spavanja i noćne more.
Psihičke nuspojave, koje mogu nastupiti nakon primjene Tramala, 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 opiata, 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 neuobičajne simptome na SŽS-u (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Poremećaji oka

Rijetko: mioza, midrijaza, zamagljen vid

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina
Često: povraćanje, zatvor i suha usta
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, urtikarija)

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 (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje ili zviždanje u plućima pri disanju, angioneurotski edem) 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 serotoniniskog sindroma.

Liječenje

Provode se opće hitne mjere prve pomoći. Osigurajte prohodnost dišnih puteva (aspiracija!), održavajte disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. Želudac se mora isprazniti izazivanjem povraćanja (ako je bolesnik pri svijesti) ili ispiranjem želuca. Antidot za depresiju respiracije jest nalokson. U pokusima koji su provedeni 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 Tramalom.

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 μ , δ i κ s većim afinitetom za μ -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 analgetičkim 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 primjene tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina.

Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključivale su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekлина 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% količine apsorbira se nakon oralne primjene Tramala. 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

Tramadol ima veliki afinitet za tkiva ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Oko 20% veže se za proteine plazme.

Nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem od 100 mg vršna koncentracija lijeka u plazmi postiže se nakon 4,9 sati i iznosi $C_{max} = 141 + 40$ ng/ml; nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem od 200 mg ta je koncentracija $260 + 62$ ng/ml i postiže se nakon 4,8 sati.

Tramadol prolazi krvno-moždanu barijeru i placentarne barijere. Supstancija i njezin O-desmetil derivat mogu se u vrlo malim količinama naći u majčinu mlijeku (0,1%, odnosno 0,02% primijenjene doze).

Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2\beta}$ iznosi oko 6 sati bez obzira na način primjene. U bolesnika starijih od 75 godina ono se može produžiti za faktor od oko 1,4.

Biotransformacija

U ljudi se tramadol metabolizira poglavito N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-desmetiltramadol. Između drugih metabolita ima mnogo pojedinačnih kvantitativnih razlika. Do sada je u urinu detektirano jedanaest metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-desmetiltramadol za faktor 2- 4 jači od ishodišnog spoja. Njegovo poluvrijeme eliminacije, $t_{1/2\beta}$, (6 zdravih dobrovoljaca) iznosi 7,9 sati (u rasponu od 5,4 – 9,6 sati) i približno je jednako onome tramadola.

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

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se potpuno izlučuju preko bubrega. Kumulativno izlučivanje u mokraći iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvrijeme se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre utvrđena su poluvremena eliminacije od $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol), a u jednom ekstremnom slučaju od 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika s renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <5 ml/min) vrijednosti su bile $11 \pm 3,2$ h te $16,9 \pm 3$ 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 koncentracija u serumu i analgetskog učinka ovisi o dozi, no u pojedinim izoliranim slučajevima znatno varira. Koncentracija u serumu od 100 – 300 ng/ml obično je djelotvorna.

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 težini, 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 tramadola. 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 ženka u svim dozirnim skupinama (značajan, ali ne ovisi o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tramal 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

hipromeloza
laktoza hidrat
makrogol 6000
propilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Tramal 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

hipromeloza
laktoza hidrat
makrogol 6000
propilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)

Tramal 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

hipromeloza
laktoza hidrat
makrogol 6000
propilenglikol
talk
kinolin-žuta boja (E 104)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E 171)

Tramal 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza
makrogol 6000
propilenglikol
talk
kinolin-žuta boja (E104)
željezov oksid, crveni; (E 172)
željezov oksid, smeđi (E 172)
titanijev dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Tramal 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: 3 godine
Tramal 100 mg, 150 mg, 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: 5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PP ili Al/PVC/PVDC blisteri

Tramal 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem:
30 ili 50 tableta u blister pakiranju, u kutiji
Tramal 100 mg, 150 mg, 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem:
30, 50 ili 60 tableta u blister pakiranju, u kutiji

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tramal 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-210396637

Tramal 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-610358597

Tramal 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-170945872

Tramal 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-505350700

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

Tramal 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: 11. ožujka 2008.

Tramal 100, 150 i 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: 20. lipnja 2005.

Datum posljednje obnove: 15. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.11.2021.