

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tramadol Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tramadol Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

1 tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 100 mg tramadolklorida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Tramadol Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: gotovo bijele, okrugle bikonveksne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu. Dnevna doza od 400 mg općenito se ne smije prekoračiti, osim u iznimnim slučajevima.

Ukoliko liječnik ne propiše drugačije, Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem se odraslim osobama i adolescentima starijim od 12 godina daju na sljedeći način:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Uobičajena početna doza iznosi 50-100 mg dva puta dnevno, ujutro i navečer. Ukoliko smanjenje intenziteta boli nije zadovoljavajuće, doza se može povećati na 150 mg ili na 200 mg (dvije tablete Tramadola Mibe od 100 mg) dva puta dnevno (vidjeti dio 5.1).

Dozu lijeka od 50 mg i 150 mg moguće je postići primjenom drugih lijekova s djelatnom tvari tramadol dostupnih na tržištu, s obzirom na to da se Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem ne smiju dijeliti (vidjeti dio Način primjene).

Pedijatrijska populacija

Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem nisu prikladne za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Stariji bolesnici

Prilagodba doze obično nije potrebna u bolesnika do 75 godina u kojih se klinički ne manifestira jetrena ili bubrežna insuficijencija. U bolesnika starijih od 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 jetrene funkcije

U bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom, eliminacija tramadola je produljena. U ovih bolesnika treba pažljivo razmotriti povećanje intervala doziranja prema potrebama bolesnika. Tramadol Mibe 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 se moraju uzeti s dovoljnom količinom tekućine, neovisno o hrani.

Trajanje primjene

Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem se ne smiju davati duže nego što je to terapijski apsolutno potrebno. 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

Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem su kontraindicirane kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima
- bolesnika koji uzimaju MAO-inhibitore ili su ih uzimali u zadnjih 14 dana (vidjeti dio 4.5)
- bolesnika s neadekvatno kontroliranom epilepsijom
- liječenja simptoma ustezanja izazvanog narkoticima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tramadol se smije primjenjivati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, u bolesnika s povredom glave, u šoku, sa smanjenom svijesti nepoznata uzroka, poremećajima dišnog centra ili funkcije i povišenim intrakranijalnim tlakom.

U bolesnika osjetljivih na opijate, tramadol se smije upotrebljavati samo uz oprez.

Potreban je oprez kada se tramadolom liječe bolesnici s respiratornom depresijom, oni koji istodobno uzimaju lijekove koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5) ili ako se značajno prekorači maksimalna preporučena doza (vidjeti dio 4.9) jer se u takvim slučajevima ne može isključiti mogućnost nastanka respiratorne depresije.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik raste kada doza tramadola prekorači maksimalnu preporučenu dnevnu dozu od 400 mg. Tramadol može povećati rizik od napadaja i u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag za napadaje (vidjeti dio 4.5), stoga bolesnici s epilepsijom ili osobe sklone napadajima smiju uzimati tramadol samo ako je to neophodno.

Može se razviti tolerancija, psihička i fizička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. U bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili stvaranju ovisnosti, liječenje Tramadol Mibe tabletama s produljenim oslobađanjem smije se provoditi samo u kratkim vremenskim razdobljima 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 ovisnih o opioidima. Iako pripada opioidnim agonistima, tramadol ne može potisnuti simptome prestanka uzimanja morfina.

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% to 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.

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.

Rizik kod istovremene primjene sa sedativnim lijekovima poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena Tramadola Mibe i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Tramadola Mibe istodobno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje istodobne primjene treba biti što kraće.

U bolesnika treba pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem se ne smiju kombinirati s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika koji su uzimali MAO inhibitore i opioid petidin u razmaku manjem od 14 dana, primijećene su po život opasne interakcije s učinkom na središnji živčani sustav, respiratorni i kardiovaskularni sustav. Ne može se isključiti ista interakcija tramadola s MAO inhibitorima.

Istodobnom primjenom Tramadol Mibe tableta s produljenim oslobađanjem s drugim lijekovima koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava, uključujući i alkohol, mogu se pojačati učinci na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od pojave sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Rezultati do sada provedenih farmakokinetičkih studija 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 skratiti vrijeme djelovanja.

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

Istodobno liječenje tramadolom i serotonergičnim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitori (vidjeti dio 4.3), triciklički antidepresivi i mirtazapin, mogu uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Potreban je oprez kod istodobnog uzimanja tramadola i derivata kumarina (npr. varfarina) jer može doći do povećanja vrijednosti INR s većim krvarenjima i ekhimoza.

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 ispitivana klinička važnost takve interakcije (vidjeti dio 4.8).

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama pokazale su da tramadol u vrlo velikim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi placentu.

Nema dovoljno dokaza o sigurnosti primjene tramadola u trudnoći kod žena, te se zbog toga Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem ne smiju primjenjivati u trudnica.

Tramadol primijenjen prije ili tijekom poroda ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može uzrokovati promjenu frekvencije disanja koja obično nije klinički značajna.

Dugotrajna primjena tramadola tijekom trudnoće može dovesti do simptoma ustezanja kod novorođenčeta.

Dojenje

Otpriblike 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. Peroralna primjena dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda 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 primijeni samo jedna doza tramadola.

Plodnost

Post-marketinško 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 kada se koristi u skladu s uputama, Tramadol Mibe tablete s produljenim oslobađanjem mogu izazvati nuspojave poput somnolencije i omaglice, koje mogu negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To je osobito izraženo ukoliko se istodobno uzimaju druge psihotropne supstance, posebno alkohol.

4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina i omaglica, a obje se javljaju u više od 10% bolesnika.

Za procjenu učestalosti nuspojava koriste se sljedeće kategorije učestalosti:

vrlo često: $\geq 1/10$

često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

vrlo rijetko $< 1/10\ 000$

nepoznato: učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka

Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko: alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje ili zviždanje u plućima pri disanju, angioneurotski edem) i anafilaksija.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko: promjene apetita Nepoznato: hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko: halucinacije, konfuzija, anksioznost, delirij, poremećaji spavanja, noćne more.

	<p>Psihičke nuspojave, koje se mogu javiti nakon primjene tramadola, variraju po intenzitetu i prirodi od bolesnika do bolesnika u ovisnosti o osobnosti bolesnika i trajanju terapije. Uključuju promjene raspoloženja (obično veselo raspoloženje, povremeno agitacija), promjene aktivnosti (obično smanjena, povremeno povećana aktivnost) i promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (promjene u shvaćanju i prepoznavanju što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Moguć je razvoj ovisnosti.</p> <p>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 simptome na SŽS-u (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).</p>
Poremećaji živčanog sustava	<p>Vrlo često: omaglica</p> <p>Često: glavobolja, somnolencija</p> <p>Rijetko: poremećaj govora, parestezije, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaji koordinacije, sinkopa. Epileptiformne konvulzije su se znale pojaviti uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobne primjene lijekova koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).</p> <p>Nepoznato: serotoninski sindrom</p>
Poremećaji oka	<p>Rijetko: mioza, midrijaza, zamagljen vid</p>
Srčani poremećaji	<p>Manje često: djelovanje na srce i krvnu cirkulaciju (palpitacije, tahikardija). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene, te u bolesnika pod fizičkim stresom.</p> <p>Rijetko: bradikardija</p>
Krvožilni poremećaji	<p>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.</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i	<p>Rijetko:</p>

sredoprsja	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. Zabilježeno je pogoršanje astme iako nije utvrđeno da je uzrokovano tramadolom.
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: mučnina Često: povraćanje, konstipacija, suha usta Manje često: nagon na povraćanje, želučani problemi (osjećaj pritiska u želucu, nadutost), dijareja
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko: zabilježeno je da je u nekoliko izoliranih slučajeva došlo do povećanja vrijednosti jetrenih enzima (vremenski povezano s terapijskom primjenom tramadola)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: hiperhidroza Manje često: kožne reakcije (svrbež, crvenilo kože, urtikarija)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko: slabost mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko: poremećaji mokrenja (otežano mokrenje, dizurija, retencija mokraće)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: iscrpljenost
Pretrage	Rijetko: povišen krvni tlak

Prijavljivanje nuspojava

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju intoksikacije tramadolom mogu se u načelu očekivati simptomi slični onima kod primjene drugih analgetika s djelovanjem na središnji živčani sustav (opioida). Oni obuhvaćaju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i depresiju disanja sve do zastoja disanja.

Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

Liječenje

Provode se opće hitne mjere prve pomoći. Mora se osigurati prohodnost dišnih puteva (aspiracija!), te održavati disanje i cirkulacija ovisno o simptomima. Želudac se mora isprazniti povraćanjem (ako je bolesnik pri svijesti) ili ispiranjem želuca. Antidot za depresiju disanja je nalokson. U pokusima provedenim na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U takvim slučajevima mora se intravenski dati diazepam.

Tramadol se iz seruma minimalno eliminira hemodijalizom ili hemofiltracijom što samo po sebi nije dovoljno za detoksikaciju u liječenju akutnog trovanja tramadolom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali opiodi, ATK oznaka: N02AX02

Tramadol je opiodni analgetik s djelovanjem na središnji živčani sustav. To je neselektivni čisti agonist μ (μ), δ (delta) i κ (kappa) opiodnih receptora s većim afinitetom za μ receptor. Drugi mehanizmi koji doprinose analgetskom učinku su inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina te povećanje oslobađanja serotonina.

Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, širok raspon analgetskih doza tramadola ne izaziva depresiju disanja. Također ne utječe na gastrointestinalni motilitet. Učinak na kardiovaskularni sustav obično je slab. Smatra se da jačina tramadola iznosi 1/10 do 1/6 jačine morfina.

Pedijatrijska populacija

Učinak enteralne i parenteralne primjene tramadola istražen je u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala više od 2000 pedijatrijskih bolesnika u dobi od novorođenčadi do 17 godina starosti.

Indikacije liječenja boli koje su istražene u navedenim ispitivanjima uključivale su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog vađenja zubi, uslijed fraktura, opekline i trauma, kao i drugih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju analgetsku terapiju u trajanju od najmanje 7 dana.

Kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg na dan (do najviše 400 mg na dan), utvrđeno je da je djelotvornost tramadola veća od djelotvornosti placeba te veća ili jednaka djelotvornosti paracetamola, nalbufina, petidina te niske doze morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost tramadola. Sigurnosni profil tramadola bio je sličan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od godine dana (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Više od 90% tramadola se apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70% neovisno o uzimanju hrane. Do razlike između apsorbiranog i raspoloživog nemetaboliziranog tramadola vjerojatno dolazi zbog niskog učinka prvog prolaza koji je nakon oralne primjene maksimalno 30%.

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

Nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem od 100 mg vršna koncentracija lijeka u plazmi postiže se nakon 4,9 sati i iznosi $C_{max} = 141 \pm 40$ 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 i placentarnu barijeru. Vrlo male količine tramadola i njegovog O-desmetil derivata nađene su u majčinom mlijeku (0,1% odnosno 0,02% od primijenjene doze).

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

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-desmetiltramadol. Između drugih metabolita ima mnogo interindividualnih kvantitativnih razlika, a do sada je u urinu detektirano 11 metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-desmetiltramadol jači od ishodišnog spoja za faktor 2-4, a poluvrijeme eliminacije $t_{1/2\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) mu je slično tramadolu i iznosi 7,9 sati (raspon od 5,4 do 9,6 sati).

Inhibicija jednog ili oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se u potpunosti izlučuju putem bubrega. Kumulativno izlučivanje urinom iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučajevima oštećenja jetrene ili bubrežne funkcije poluvrijeme eliminacije može biti malo produljeno. 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 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika s 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.

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doza.

Odnos između serumskih koncentracija i analgetskog učinka je ovisan o dozi, no u pojedinim izoliranim slučajevima značajno varira. Serumaska koncentracija od 100 do 300 ng/ml je obično djelotvorna.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne ili višekratne doze kod ispitanika od 1 godine do 16 godina starosti je općenito slična onoj kod odraslih kada se doziranje prilagodi prema tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnosti u djece starosti 8 godina i manje.

Kod djece mlađe od 1 godine starosti, farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je istražena, ali nije u potpunosti okarakterizirana. Podaci dobiveni u ispitivanjima koje uključuju ovu dobnu skupinu bolesnika ukazuju da stopa nastanka O-desmetiltramadola putem CYP2D6 u novorođenčadi neprekinuto raste te se pretpostavlja da se razina aktivnosti CYP2D6 kao u odraslih u djece postiže oko 1 godine starosti. Dodatno, nerazvijen sustav glukuronidacije te nerazvijena funkcija bubrega mogu uzrokovati sporu eliminaciju i akumulaciju O-desmetiltramadola kod 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 hematološka, kliničko-kemijska i histološka ispitivanja nisu pokazala dokaze za promjene uzrokovane primjenom djelatne tvari. Nuspojave vezane uz središnji živčani sustav javile su se tek nakon doza znatno većih od terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije i smanjeno dobivanje na težini. Štakori i psi su podnosili oralne doze od 20 mg/kg, odnosno 10 mg/kg tjelesne težine, bez ikakvih reakcija, a psi i rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan i više imale toksičan učinak na ženke i povećale neonatalni mortalitet. Javili su se poremećaji osifikacije, te kasnije otvaranje vagine i očiju potomaka. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka. Nakon većih doza (50 mg/kg/dan i viših) ženke su imale smanjenu stopu trudnoća. U kunića su toksičan učinak na ženkama i anomalije kostiju na potomcima utvrđeni pri dozama od 125 mg/kg i višim.

U nekim *in vitro* testovima dokazan je mutageni učinak. *In vivo* ispitivanja nisu pokazala takve učinke. Tramadol, prema dosadašnjim saznanjima, može biti klasificiran kao nemutagen tvar.

Na štakorima i miševima provedena su ispitivanja tumorogenog potencijala tramadola. Kod štakora nije dokazano povećanje učestalosti tumora povezanih s tramadolom. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica mužjaka (ovisan o dozi, nesignifikantni porast počevši od doze 15 mg/kg naviše), te porast pojave plućnih tumora ženki u svim doznim skupinama (signifikantan, ali ne ovisi o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Čuvati u originalnom spremniku.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u PVC/Al blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tramadol Mibe 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-671676641

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.11.2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15.12.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. srpnja 2021.