

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tramadol retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tramadol retard 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tramadol retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem Tramadol 100 mg sadrži 100 mg tramadolklorida:
8,3 mg tramadolklorida koji se trenutno oslobađa i 91,7 mg tramadolklorida koji se sporo oslobađa.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem Tramadol 150 mg sadrži 150 mg tramadolklorida:
12,5 mg tramadolklorida koji se trenutno oslobađa i 137,5 mg tramadolklorida koji se sporo oslobađa.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem Tramadol 200 mg sadrži 200 mg tramadolklorida:
16,7 mg tramadolklorida koji se trenutno oslobađa i 183,3 mg tramadolklorida koji se sporo oslobađa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 tableta od 100 mg sadrži 56,05 mg laktoze i 16,0 mg ricinusovog ulja, hidrogeniranog.

1 tableta od 150 mg sadrži 84,07 mg laktoze i 24,0 mg ricinusovog ulja, hidrogeniranog

1 tableta od 200 mg sadrži 112,1 mg laktoze hidrata i 32,0 mg ricinusovog ulja, hidrogeniranog

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Tramadol retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
bije/blijedozelene, okrugle dvoslojne tablete s oznakom TR 100 R.

Tramadol retard 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
bije/blijedozelene, okrugle dvoslojne tablete s oznakom TR 150 R.

Tramadol retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
bije/blijedozelene, okrugle dvoslojne tablete s oznakom TR 200 R.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje umjereno jake do jake boli.

Tramadol retard je indiciran za primjenu u odraslih i djece starije od 12 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika. Uobičajeno se liječenje provodi najnižom učinkovitom dozom.

Ukupna dnevna doza od 400 mg tramadolklorida ne smije se prekoračiti osim u iznimnim kliničkim slučajevima.

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

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Uobičajena početna doza je 50-100 mg tramadolklorida dvaput dnevno, ujutro i navečer.

Tramador retard nije dostupan u jačinama nižim od 100 mg. Za dozu nižu od 100 mg potrebno je primijeniti lijek dostupan u tim jačinama.

Ako je terapijski učinak nedovoljan, doza se može povećati na 150 mg ili 200 mg tramadolklorida dva puta na dan (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Tramador retard nije prikladan za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Stariji bolesnici

Prilagodba doze obično nije potrebna 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 može biti produljena. Stoga se, ukoliko je potrebno, trebaju povećati razmaci između pojedinih doza, sukladno potrebama bolesnika.

Bolesnici s insuficijencijom bubrega/dijalizom i bolesnici s insuficijencijom jetre

U bolesnika s insuficijencijom bubrega i/ili jetre eliminacija tramadola je usporena. U takvih bolesnika trebalo bi pažljivo razmisliti o povećanju intervala između doza, sukladno potrebama bolesnika. Ne preporučuje se primjena Tramador retard tableta u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Tramador retard, potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tramador retard tablete treba popiti cijele, s dovoljno tekućine, neovisno o obroku.

Tablete se ne smiju žvakati niti lomiti.

Trajanje liječenja

Tramador retard se ni pod kojim okolnostima ne smije davati duže nego što je to terapijski neophodno. Ako je zbog prirode i težine bolesti potrebno dugotrajno liječenje tramadolom, potrebno je provoditi pažljivo i redovito praćenje bolesnika (uz prekide liječenja, ako je potrebno) kako bi se ustvrdilo je li potrebno daljnje liječenje i u kojoj mjeri.

4.3 Kontraindikacije

Primjena tramadolklorida kontraindicirana je:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- kod akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima
- u bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO), ili su ih uzimali unutar posljednjih 14 dana (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika s epilepsijom koja nije zadovoljavajuće kontrolirana lijekovima
- za liječenje sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je Tramadol retard.

Ponavljana primjena lijeka Tramadol retard može dovesti do poremećaja uporabe opioida (OUD). Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Tramadol retard može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Tramadol retard i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

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

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

Istodobna primjena tramadola i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika istodobno propisivanje s ovim sedativima treba biti rezervirano samo za bolesnike kod kojih drugi načini liječenja nisu mogući. Ako se donese odluka o propisivanju tramadola istodobno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu tramadola, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike da budu svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s respiratornom depresijom ili ako se istodobno primjenjuju depresori SŽS-a (vidjeti dio 4.5), te pri znatnom prekoračenju preporučenog doziranja (vidjeti dio 4.9), budući da se u tim slučajevima ne može isključiti mogućnost pojave respiratorne depresije.

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.

Zabilježeni su slučajevi pojave konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena gornja granica dnevne doze (400 mg). Dodatno, tramadol može povećati rizik za pojavu konvulzija u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji snižavaju prag za pojavu konvulzija (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s epilepsijom ili bolesnici skloni konvulzijama smiju primjenjivati tramadol samo u iznimnim slučajevima kada za to postoje opravdani razlozi.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljena 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.

Može se razviti tolerancija, psihička i fizička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. U bolesnika sklonih zlorabi ili ovisnosti o lijekovima, liječenje tramadolom treba biti kratkotrajno i mora se provoditi pod najstrožim nadzorom liječnika.

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

Tramadol nije prikladan nadomjesni lijek u bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može suzbiti simptome prestanka uzimanja (sustezanja) 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 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:

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.

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.

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Tramadol retard sadrži ricinusovo ulje, hidrogenirano, koje može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tramadol se ne smije istodobno primjenjivati s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika liječenih MAO inhibitorima u zadnjih 14 dana prije početka primjene opioida petidina primijećene su po život opasne interakcije s učinkom na središnji živčani sustav, dišni i kardiovaskularni sustav. Iste se interakcije s MAO-inhibitorima ne mogu isključiti tijekom liječenja lijekom Tramadol retard.

Istodobna primjena tramadola i drugih lijekova koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol, može pojačati učinke na SŽS (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena tramadola s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.

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

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

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

Istodobna terapijska primjena tramadola i serotoninergičkih 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 uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Prijavljeni su slučajevi povećanja vrijednosti INR-a s teškim krvarenjima i pojavom ekhimoza u nekih bolesnika koji su uzimali tramadol s derivatima kumarina (npr. varfarin), pa je stoga potreban oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni.

Postoji mogućnost da druge djelatne tvari za koje se zna da inhibiraju enzim CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, inhibiraju metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam njegova farmakološki aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinički značaj takve interakcije nije ispitan (vidjeti dio 4.8).

U ograničenom je broju ispitivanjima primjena antiemetika ondansetrona (antagonista 5-HT₃ receptora) prije ili nakon operativnih zahvata, povećala potrebu za primjenom tramadola u bolesnika s postoperativnom boli.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama su otkrila da tramadol u vrlo velikim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi kroz posteljicu. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati u trudnica.

Tramadol ne utječe na kontraktilnost maternice, ako se daje prije ili tijekom porođaja. Tramadol može uzrokovati promjene frekvencije disanja u novorođenčeta koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajna primjena tijekom trudnoće može uzrokovati simptome ustezanja u novorođenčeta.

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 za vrijeme dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

Plodnost

Praćenje lijeka nakon stavljanja u promet ne ukazuje utjecaj tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj tramadola na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i onda kada se uzima prema preporukama, tramadol može uzrokovati somnolenciju i omaglicu i time negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima.

To je naročito izraženo kod istodobnog uzimanja drugih psihotropnih supstancija, posebno alkohola.

4.8 Nuspojave

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

Učestalost nuspojava je definirana na sljedeći način:

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: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
-----------------	------------	-----------

Srčani poremećaji	Manje često	kardiovaskularna regulacija (palpitacije, tahikardija). Te nuspojave se mogu javiti osobito pri intravenskoj primjeni, te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.
	Rijetko	bradikardija
Pretrage	Rijetko	porast krvnog tlaka
Krvožilni poremećaji	Manje često	kardiovaskularna regulacija (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Te nuspojave se mogu javiti osobito pri intravenskoj primjeni, te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	promjene apetita
	Nepoznato	hipoglikemija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Rijetko	respiratorna depresija, dispneja. Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju drugi lijekovi s centralnim depresivnim učinkom (vidjeti dio 4.5), može doći do depresije disanja. Postoje izvještaji o pogoršanju astme, iako nije utvrđena uzročna veza .
	Nepoznato	štucavica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	omaglica
	Često	glavobolja, somnolencija
	Rijetko	poremećaji govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne kontrakcije mišića, poremećaj koordinacije, sinkopa. Konvulzije se uglavnom javljaju nakon primjene velikih doza tramadola ili nakon istodobne primjene lijekova koji mogu sniziti prag za pojavu konvulzija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
	Nepoznato	serotoninski 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 euforija, povremeno disforija), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost), promjene kognitivnih i osjetilnih sposobnosti (npr. ponašanje pri donošenju odluka, poremećaji percepcije). Može se razviti ovisnost o lijeku.

		Mogu se javiti simptomi reakcije ustezanja slični onima koji nastaju nakon prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Ostali simptomi koji su vrlo rijetko prijavljeni kod prestanka primjene tramadola uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajene simptome SZS-a (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).
Poremećaji oka	Rijetko	mioza, midrijaza, zamućen vid
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina
	Često	povraćanje, konstipacija, suha usta
	Manje često	nagon na povraćanje, probavne smetnje (osjećaj težine u želucu, nadutost), dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	hiperhidroza
	Manje često	kožne reakcije (npr. svrbež, osip, urtikarija)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko	motorna slabost
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato	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 (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	umor

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka Tramadol retard može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

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 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 pravilu se mogu očekivati simptomi slični onima kod drugih centralno djelujućih analgetika (opioida). To posebno uključuje miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja. Prijavljeni su i slučajevi serotoninškog sindroma.

Liječenje

Primjenjuju se opće mjere hitnog liječenja. Prvenstveno treba osigurati prohodnost dišnih putova (aspiracija!), održavati disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. U slučaju depresije disanja primjenjuje se antidot nalokson. U ispitivanjima na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U takvim slučajevima treba intravenski primijeniti diazepam.

U slučaju oralne intoksikacije, gastrointestinalna dekontaminacija aktivnim ugljenom ili lavaža želuca se preporučuju samo unutar 2 sata nakon uzimanja tramadola. Gastrointestinalna dekontaminacija nakon tog vremena može biti korisna u slučaju intoksikacije iznimno velikim količinama lijeka ili lijekom u farmaceutskom obliku s produljenim oslobađanjem.

Tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga liječenje akutne intoksikacije tramadolom samo pomoću hemodijalize ili hemofiltracije nije primjereno za detoksikaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Tramadol je opiodni analgetik s učinkom na središnji živčani sustav. To je neselektivni čisti agonist μ , δ i κ opiodnih receptora, s većim afinitetom za μ receptore. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetičkom učinku su inhibicija ponovne pohrane noradrenalina i pojačano oslobađanje serotonina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, tramadol unutar širokog raspona analgetičkih doza ne suprimira disanje. Također, manji je utjecaj na gastrointestinalni motilitet. Učinci tramadola na kardiovaskularni sustav razmjerno su slabi. Potentnost tramadola iznosi 1/10 do 1/6 potentnosti morfina.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama su ispitivani učinci 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, opeklina i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je djelotvornost tramadola kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno) veća od placeba 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

Nakon oralne primjene apsorbira se oko 90 % tramadola. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70%, neovisno o hrani. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog niskog učinka prvog prolaska koji nakon oralne primjene iznosi najviše 30%.

Distribucija

Tramadol se u velikoj mjeri raspodjeljuje po tkivima ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Na bjelancevine plazme veže se približno 20% tramadola.

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 kroz krvno-moždanu barijeru i posteljicu. Tramadol i njegov metabolit O-desmetil izlučuju se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (0,1%, odnosno 0,02% primijenjene doze).

Biotransformacija

Tramadol se u ljudi uglavnom metabolizira N- i O-demetilacijom i konjugacijom spojeva nastalih O-demetilacijom s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-desmetiltramadol. Između ostalih metabolita ima mnogo pojedinačnih kvantitativnih razlika. Do sada je u mokraći otkriveno 11 metabolita.

Istraživanja na životinjama su pokazala da je O-desmetiltramadol 2 do 4 puta snažniji analgetik od tramadola. 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 jedne ili oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6, uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na plazmatske koncentracije tramadola ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se potpuno izlučuju preko bubrega. Kumulativno izlučivanje u urinu iznosi 90% primijenjene doze radioaktivno označenog tramadola. U bolesnika s poremećajem funkcije jetre ili bubrega poluvrijeme eliminacije može biti malo produljeno.

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.

U bolesnika s cirozom jetre utvrđeno je poluvrijeme eliminacije od $13,3 \pm 4,9$ sati (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ sati (O-desmetiltramadol), a u jednom ekstremnom slučaju 22,3 sata, odnosno 36 sati. U bolesnika s insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 5 ml/min) vrijednosti su iznosile $11 \pm 3,2$ i $16,9 \pm 3$ sata, a u jednom ekstremnom slučaju 19,5 sati, odnosno 43,2 sata.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Odnos između koncentracije lijeka u serumu i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali se u pojedinim slučajevima može značajno razlikovati. Koncentracija od 100 – 300 ng/ml u serumu obično je učinkovita.

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. Podaci iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu pokazuju 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 nezrela renalna funkcija 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. Jedino nakon primjene velikih doza koje su bile značajno veće od terapijskog raspona pojavili su se simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom: nemir, povećana salivacija, konvulzije, smanjenje porasta tjelesne težine. 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.

Tramadol u dozama od 50 mg/kg na dan, ili u većim dozama, djelovao je toksično na ženke štakora i povećao je smrtnost mladunčadi. Mladunčad je zaostajala u razvoju, što se očitovalo poremećajima okoštavanja te zakašnjelim otvaranjem rodnice i očiju. Plodnost mužjaka štakora nije bila smanjena. Nakon primjene velikih doza (više od 50 mg/kg na dan) smanjena je plodnost ženki štakora. Primjena doza od 125 mg/kg i većih, imala je toksične učinke na ženka kunića, te uzrokovala malformacije kostura mladunčadi kunića.

U nekim ispitivanjima *in vitro* uočen je mutageni učinak tramadola, što nije bilo primijećeno u studijama *in vivo*. Na temelju dosadašnjih spoznaja, tramadol se može svrstati u tvari koje nemaju mutageni učinak.

Ispitivanja kancerogenog učinka tramadola provedena su na štakorima i miševima. Ispitivanja na štakorima nisu pokazale veću incidenciju tumora povezanu s primjenom lijeka. 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 dozirnima skupinama (značajan, ali ne ovisi o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kalcijev hidrogenfosfat, dihidrat
kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hipromeloza
povidon K25
ricinusovo ulje, hidrogenirano
zeleni lak (kinolin žuti E104, indigo karmin E132, voda, aluminijev hidroksid)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 ili 50 tableta u PP/Al blisteru, u kutiji

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tramadol retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

HR-H-835899381

Tramadol retard 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

HR-H-008744405

Tramadol retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

HR-H-026332681

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26. studeni 2009./26. veljače 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. listopada 2024.