

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tramundin retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 70,88 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete s produljenim oslobađanjem.
Bijela do boje bjelokosti duguljasta tableta, približne duljine 12 mm, s urezom s jedne strane.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza se mora prilagoditi intenzitetu bolova i osjetljivosti svakog pojedinog bolesnika. Općenito 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, Tramundin retard 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 150 mg ili na 200 mg dva puta na dan (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Tramundin retard nije prikladan za primjenu u 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. U tih bolesnika mora se pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja prema potrebama bolesnika. Tramudin retard se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Način primjene

Tablete s produljenim oslobađanjem mogu se uzeti cijele ili razdijeliti na jednake doze, ne smiju se žvakati, te s dovoljnom količinom tekućine, neovisno o hrani.

Trajanje primjene

Tramadol se ni u kojem slučaju ne smije davati duže nego što je to neophodno. Ako je potrebno dugotrajno liječenje boli tramadolom s obzirom na prirodu i ozbiljnost bolesti, tada treba provoditi pažljivo i redovito praćenje (uz prekide liječenja, ako je potrebno) kojim se utvrđuje je li i u kojoj mjeri potrebno daljnje liječenje.

4.3 Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- 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 14 dana prije početka uzimanja Tramudin retarda (vidjeti dio 4.5.);
- kod bolesnika u kojih epilepsija nije adekvatno kontrolirana lijekovima;
- za liječenje sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tramudin retard se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika ovisnih o opioidima, bolesnika s ozljedama glave, u šoku, sa smanjenom razinom svijesti nepoznatog uzroka, s poremećajima centra za disanje ili funkcije, te u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

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

Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena Tramudin retarda i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju Tramudin retarda i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

U 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.

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 konvulzija kod bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik od pojave konvulzija može se povećati prekoračenjem preporučene maksimalne dnevne doze (400 mg). Dodatno, tramadol može povećati rizik od napadaja u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag napadaja (vidjeti dio 4.5.). Bolesnici koji 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 Tramudin retardom smije se provoditi samo tijekom kratkog vremenskog razdoblja i pod strogim nadzorom liječnika.

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

Tramadol nije primjeren kao zamjenski lijek u liječenju bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je on po svom djelovanju agonist opioida, tramadol ne može potisnuti simptome prestanka uzimanja morfina.

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 smrtonosna.

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%
sjevernoueuropska	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 laktazu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tramudin retard 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 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 s Tramudin retardom.

Istodobnom primjenom Tramudin retarda i drugih lijekova koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava, uključujući i alkohol, može se pojačati depresivni učinak na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8.).

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

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 inducirati konvulzije i povećati konvulzijski 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).

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

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 neki 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. Međutim, nije ispitana klinička značajnost takve interakcije (vidjeti dio 4.8.).

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama pokazala su da tramadol u velikim dozama ima štetan učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi kroz placentu. Nema dovoljno dokaza o neškodljivosti tramadola tijekom trudnoće kod ljudi. Zbog toga se Tramudin retard ne smije primjenjivati u trudnica.

Kada se daje prije ili tijekom porođaja, tramadol ne utječe negativno na kontraktilnost maternice. Kod 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

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-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 onda kada se pravilno uzima, uz pridržavanje uputa, Tramudin retard 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

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina i omaglica, a obje se javljaju u više od 10% bolesnika. Unutar svake pojedine klase organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti. Učestalost je definirana prema sljedećim smjernicama:

vrlo često ($\geq 1/10$),
često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),
manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),
rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
vrlo rijetko ($< 1/10000$)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava:

Rijetko: alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, bronhalni zvižduci, angioneurotski edem) i anafilaksija.

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Rijetko: promjene apetita.
Nepoznato: hipoglikemija.

Psihijatrijski poremećaji:

Rijetko: halucinacije, konfuzija, anksioznost, delirij, poremećaj spavanja 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 disforiju, 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 neuobičajne simptome na SŽS-u (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Poremećaji živčanog sustava:

Vrlo često: omaglica.
Često: glavobolja, somnolencija.
Rijetko: poremećaj govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna koordinacija, sinkopa.
Epileptiformne konvulzije vežu se uglavnom uz davanje velikih doza tramadola ili uz istodobno davanje lijekova koji snižavaju prag napada (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).
Nepoznato: serotoninški sindrom

Poremećaji oka:

Rijetko: mioza, midrijaza, zamagljen vid.

Srčani poremećaji:

Manje često: palpitacije, tahikardija. Do tih nuspojava obično dolazi nakon intravenske primjene te kod bolesnika koji su izloženi fizičkom stresu.
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 dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

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 probavnog sustava:

Vrlo često: mučnina.

Često: povraćanje, zatvor i suha usta.

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

Poremećaji jetre i žuči:

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: hiperhidroza.

Manje često: kožne reakcije (npr. svrbež, osip, urtikarija).

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Rijetko: slabost mišića.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Rijetko: poremećaji mokrenja (otežano mokrenje i retencija mokraće).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često: umor.

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 za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nakon predoziranja tramadolom u načelu se mogu očekivati simptomi koji nalikuju simptomima primjene drugih analgetika (opioida) koji djeluju na središnji živčani sustav. To posebice 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

Provode se opće hitne mjere prve pomoći. Treba osigurati prohodnost dišnih puteva (aspiracija!), održavati disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. Antidot za depresiju disanja je nalokson. U

ispitivanjima provedenim na životinjama, nalokson nije imao učinka na konvulzije. U tim se slučajevima primjenjuje diazepam intravenski.

U slučaju trovanja primjenom lijeka kroz usta, preporučuje se gastrointestinalna dekontaminacija aktivnim ugljenom ili ispiranje želuca samo unutar 2 sata nakon uzimanja tramadola. Gastrointestinalna dekontaminacija u kasnijem vremenskom periodu može biti korisna u slučaju trovanja iznimno velikim količinama lijeka.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Tramadol je opioidni analgetik s djelovanjem na središnji živčani sustav. On je neselektivni čisti agonist na μ , δ i κ -opioidnim receptorima s većim afinitetom za μ -receptore. 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, tramadol u analgetskim dozama u širokom rasponu ne izaziva depresiju disanja. 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 je studijama 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, 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 je profil tramadola 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 Tramundina. 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 %.

Biotransformacija

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 barijeru i placentarnu barijeru. Aktivna tvar i njezin O-desmetil derivat mogu se u vrlo malim količinama naći u majčinu mlijeku (0,1%, odnosno 0,02% primijenjene doze).

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

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

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-desmetiltramadol. Značajne su kvantitativne razlike među pojedinim metabolitima. Do sada je utvrđeno 11 metabolita u urinu. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je učinak O-desmetiltramadola 2-4 puta jači od učinka samog tramadola. Njegovo poluvrijeme eliminacije $t_{1/2\beta}$ (u 6 zdravih ispitanika) bilo je 7,9 sati (u rasponu od 5,4-9,6 sati) i približno je jednako onome tramadola.

Inhibicija jednoga ili oba citokrom P450 izoenzima, CYP3A4 i CYP2D6, uključenih 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% od ukupne radioaktivnim izotopom obilježene doze. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvrijeme eliminacije iz plazme se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre utvrđena su poluvremena eliminacije tramadola od $13,3 \pm 4,9$ sati, O-desmetiltramadola $18,5 \pm 9,4$ sati, a u jednom ekstremnom slučaju čak 22,3 odnosno 36 sati. Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 5 ml/min) te vrijednosti iznosile su u prosjeku $11 \pm 3,2$ sata te $16,9 \pm 3$ h dok je u jednom, ekstremnom slučaju izmjereno vrijeme od 19,5 sati odnosno 43,2 sata.

Linearnost/ nelinearnost

Unutar terapijskog raspona doziranja, tramadol pokazuje linearni farmakokinetički profil.

Odnos između koncentracija tramadola u serumu i analgetskog učinka ovisan je o dozi i obično dobro korelira, ali u pojedinim izoliranim slučajevima moguće su značajnije varijacije. Koncentracija u serumu od 100 do 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 prema tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću kod djece od 8 godina i mlađe djece.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola ispitivana je u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti okarakterizirana. Podaci 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 s djelatnom tvari. 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 najviše) ženke su pokazale smanjenu stopu trudnoće. U kunića je toksičan učinak utvrđen na ženkama počevši od 125 mg/kg pa na više 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 s djelatnom tvari. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica u mužjaka (dozom uvjetovan, nesignifikantan porast počevši od doze od 15 mg/kg naviše) te porast pulmonarnih tumora u ženki u svim dozirnim skupinama (signifikantan, ali ne ovisi o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
cetilni i stearylni alkohol
etilceluloza
dibutilsebat
oleatna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
makrogol 4000
titanijev dioksid (E 171)
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija sadrži 50 (5 x 10) tableta u blister (PVC/Al) pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15, 1100 Beč, Austrija

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

HR-H-002424661

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2000.

Datum posljednje obnove: 28. prosinca 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. veljače 2023.