

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Trodon, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: tramadol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži:
tramadol-hidrohlorid 100 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Okrugle, bikonveksne film tablete bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje umerenog do teškog bola.

4.2. Doziranje i način primene

Pre započinjanja terapije opioidima, potrebno je razgovarati sa pacijentima i uspostaviti strategiju za prekid terapije tramadolom, kako bi se rizik od pojave zavisnosti i sindroma obustave sveo na minimum (*videti odeljak 4.4*).

Doziranje

Doziranje treba prilagoditi intenzitetu bola i individualnom odgovoru pacijenta na lek. U terapiji treba koristiti najmanju efektivnu dozu za postizanje analgezije. Ukupnu dnevnu dozu od 400 mg tramadol-hidrohlorida ne treba prekoračiti, osim kod određenih kliničkih stanja.

Ukoliko nije drugačije propisano, lek Trodon se dozira na sledeći način:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Uobičajena početna doza je 50-100 mg tramadol-hidrohlorida 2 puta dnevno, ujutru i uveče.

Ukoliko ova doza nije dovoljna za smanjenje bola, doza se može postepeno povećavati do 150-200 mg tramadol-hidrohlorida dva puta dnevno (*videti odeljak 5.1*).

Ukoliko je početna doza tramadol-hidrohlorida 50 mg, dostupan je lek Trodon, 50 mg, kapsule, tvrde.

Deca

Lek Trodon, tablete sa produženim oslobađanjem nisu pogodne za decu mlađu od 12 godina.

Stariji pacijenti

Prilagođavanje doze obično nije neophodno kod pacijenata do 75 godina starosti bez klinički manifestne hepatičke ili renalne insuficijencije. Kod pacijenata starijih od 75 godina eliminacija leka može biti produžena, te se mora produžiti interval doziranja u skladu sa potrebama pacijenta.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre ili bubrega / pacijenti na dijalizi

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i/ili jetre eliminacija tramadola je produžena. Kod ovih pacijenata treba pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja u skladu sa potrebama pacijenta. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre i/ili bubrega primena leka Trodon, tableta sa produženim oslobađanjem, se ne preporučuje.

Način primene

Tabletu treba progutati celu, uz dovoljnu količinu tečnosti i bez deljenja ili žvakanja, nezavisno od obroka.

Dužina primene

Tramadol ni pod kojim uslovima ne treba koristiti duže nego što je neophodno. Kod dugotrajne terapije koja je uslovljena prirodom i težinom bolesti, neophodno je redovno i pažljivo praćenje pacijenata na terapiji (uključujući i povremene prekide u terapiji ako je neophodno), kako bi se utvrdilo da li je i u kojoj meri potreban nastavak terapije.

4.3. Kontraindikacije

Lek Trodon je kontraindikovao u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na tramadol ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1.
- Akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili drugim psihotropnim lekovima.
- Istovremena primena sa MAO inhibitorima ili primena u intervalu do 14 dana nakon prekida terapije ovim lekovima (*videti odeljak 4.5*).
- Kod pacijenata sa epilepsijom, koja nije adekvatno kontrolisana odgovarajućom terapijom.
- U lečenju odvikavanja (sindroma obustave) od narkotika.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tramadol sa posebnim oprezom treba koristiti kod pacijenata sa opioidnom zavisnošću, kod pacijenata sa povredama glave, u stanju šoka, kod pacijenata sa poremećajem svesti različitog porekla, poremećajem respiratornog centra ili respiratorne funkcije, povišenim intrakranijalnim pritiskom.

Kod pacijenata sa preosetljivošću na opijate tramadol treba koristiti uz oprez.

Istovremena primena tramadola i lekova koji dovode do sedacije kao što su benzodiazepini ili slične supstance može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Usled ovih rizika, istovremeno propisivanje sa lekovima koji imaju sedirajuće dejstvo treba da bude rezervisano za pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. Ukoliko se donese odluka da se propiše tramadol istovremeno sa drugim lekom, treba koristiti najmanju efektivnu dozu tramadola, a trajanje istovremene terapije treba da bude što je moguće kraće.

Pacijente treba pažljivo pratiti ukoliko dođe do pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U skladu sa ovim, strogo je preporučeno da se pacijenti i njihovi staratelji informišu kako bi bili svesni ovih simptoma (*videti odeljak 4.5*).

Oprez je potreban i kada se tramadol primenjuje kod pacijenata sa respiratornom depresijom, ili se istovremeno primenjuju lekovi depresori CNS-a (*videti odeljak 4.5*), ili je preporučena doza značajno prekoračena (*videti odeljak 4.9*), s obzirom na to da se u ovim situacijama ne može sa sigurnošću isključiti mogućnost pojave respiratorne depresije.

Poremećaji disanja u snu

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja u snu, uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju u snu. Primena opioida povećava rizik od pojave centralne apneje u snu u zavisnosti od režima doziranja. Kod pacijenata sa centralnom apnejom u snu, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Konvulzije su prijavljene kod pacijenata koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se povećava ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza tramadola (400 mg). Pored toga, tramadol može povećati rizik od konvulzija kod pacijenata koji koriste druge lekove koji snižavaju prag za nastanak konvulzija (videti odeljak 4.5). Pacijenti sa epilepsijom ili pacijenti sa sniženim pragom za pojavu konvulzija se mogu lečiti tramadolom samo u izuzetnim slučajevima.

Zavisnost od leka, tolerancija i zloupotreba

Kod svih pacijenata, produžena upotreba tramadola može dovesti do pojave zavisnosti, čak i pri terapijskim dozama. Pod povećanim rizikom su osobe sa zloupotrebom supstanci (uključujući zloupotrebu alkohola) ili mentalnim poremećajem (npr. teška depresivna epizoda), trenutno ili u anamnezi. Dodatna podrška i nadzor mogu biti neophodni kada se ovaj lek propisuje pacijentima koji su pod rizikom od zloupotrebe opioida. Potrebno je upoznati se sa pacijentovom istorijom bolesti, dokumentovati sve lekove koje pacijent uzima, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta i putem interneta, kao i prethodna i trenutna medicinska i psihijatrijska stanja.

Tokom hronične primene, pacijenti mogu steći utisak da terapija nije dovoljno efektivna i zahtevati povećanje doze, kako bi se postigao isti nivo kontrole bola, kao na početku terapije. Pacijenti takođe mogu uzimati dodatna sredstva za ublažavanje bola. Ovo mogu biti pokazatelji da se kod pacijenta razvila tolerancija.

Pacijentu je potrebno objasniti rizike od razvoja tolerancije.

Prekomerna upotreba ili zloupotreba može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Važno je da pacijenti uzimaju samo onaj lek koji im je propisan u dozi koja im je propisana, kao i da ovaj lek ne daju drugima.

Pacijente je potrebno pažljivo pratiti u pogledu znakova zloupotrebe ili zavisnosti.

Potrebno je redovno preispitivati kliničku potrebu za analgetskom terapijom.

Sindrom obustave

Pre započinjanja terapije opioidima, potrebno je razgovarati sa pacijentima i uspostaviti strategiju za obustavu terapije tramadolom.

Sindrom obustave se može javiti usled naglog prekida terapije ili smanjenja doze. Kada pacijentu više nije potrebna terapija, preporučuje se postepeno smanjivanje doze, kako bi se simptomi obustave sveli na minimum. Postepeno smanjivanje doze može trajati od nekoliko nedelja do nekoliko meseci.

Karakteristike sindroma obustave nastalog nakon prekida primene opioida su: nemir, lakrimacija, rinoreja, zevanje, znojenje, drhtavica, mialgija, midrijaza i palpitacije. Takođe se mogu javiti i sledeći simptomi, uključujući iritabilnost, agitaciju, anksioznost, hiperkineziju, tremor, slabost, insomniju, anoreksiju, abdominalne grčeve, mučninu, povraćanje, dijareju, povišen krvni pritisak, ubrzano disanje ili ubrzan srčani rad.

Ukoliko žene uzimaju tramadol tokom trudnoće, postoji rizik od razvoja neonatalnog sindroma obustave kod novorođenčadi.

Tramadol nije pogodan kao zamena kod pacijenata zavisnih od opioida. Iako je tramadol opioidni agonist, on ne može suprimirati simptome obustave nakon prekida primene morfina.

Hiperalgezija

Hiperalgezija se može dijagnostikovati ukoliko se kod pacijenta na hroničnoj terapiji opioidima javi povećana osetljivost na bol. Ovo se može kvalitativno i anatomske razlikovati od bola usled progresije oboljenja ili probodnog bola usled razvoja tolerancije na opioide. Bol udružen sa hiperalgezijom je difuzniji i slabije definisan u poređenju sa već postojećim bolom. Simptomi hiperalgezije se mogu povući sa smanjenjem doze opioida.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu povremeno izazvati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahteva nadzor pacijenta i supstitucionu terapiju glukokortikoidima. Simptomi akutne ili hronične adrenalne insuficijencije mogu biti npr. izražen abdominalni bol, mučnina i povraćanje, nizak krvni pritisak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak telesne mase.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, potencijalno životno ugrožavajuće stanje, prijavljen je kod pacijenata koji primaju tramadol u kombinaciji sa drugim serotonergičkim lekovima ili kao monoterapiju (*videti odeljke 4.5, 4.8 i 4.9*).

Ukoliko je istovremena terapija sa drugim serotonergičkim lekovima klinički opravdana, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno tokom započinjanja terapije i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog statusa, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

Ukoliko se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, u zavisnosti od težine simptoma. Obustava terapije serotonergičkim lekovima obično dovodi do brzog poboljšanja.

Metabolizam putem CYP2D6

Tramadol se metaboliše putem enzima jetre CYP2D6. Adekvatan analgetski efekat se možda ne može postići ukoliko pacijent ima smanjenu funkciju ili potpuni nedostatak ovog enzima. Procene ukazuju da do 7 % populacije pripadnika bele rase ima nedostatak ovog enzima. Međutim, ukoliko je pacijent izrazito brz metabolizer postoji rizik od nastanka neželjenih dejstava usled toksičnosti opioida čak i prilikom primene najčešće propisanih doza.

Opšti simptomi toksičnosti opioida uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, miozu, mučninu, povraćanje, konstipaciju i smanjen apetit. U teškim slučajevima mogu se javiti i simptomi cirkulatorne i respiratorne depresije, što može biti životno ugrožavajuće i veoma retko sa smrtnim ishodom. Procenjena učestalost izrazito brzih metabolizera je sažeta u sledećoj tabeli:

Populacija:	Učestalost % :
Afrička/etiopijska	29 %
Afričko-američka	3,4 % do 6,5 %
Azijata	1,2 % do 2 %
Belaca	3,6 % do 6,5 %
Grka	6,0 %
Mađara	1,9 %
Severnoevropska	1 % do 2%

Postoperativna primena kod dece

Postoje podaci u publikovanoj literaturi da tramadol primenjen postoperativno kod dece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije u lečenju opstruktivne apneje u snu, dovodi do retkih, ali životno ugrožavajućih neželjenih događaja. Kada se tramadol primenjuje kod dece u terapiji postoperativnog bola treba biti posebno oprezan i pažljivo pratiti simptome toksičnosti opioida, uključujući respiratornu depresiju.

Deca sa kompromitovanom respiratornom funkcijom

Tramadol se ne preporučuje za primenu kod dece kod koje respiratorna funkcija može biti kompromitovana usled neuromuskularnih poremećaja, teških kardioloških ili respiratornih stanja, infekcija gornjih respiratornih

puteva ili pluća, multiplih trauma ili ekstenzivnih hirurških procedura. Ovi faktori mogu pogoršati simptome toksičnosti opioida.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tramadol se ne sme primenjivati istovremeno sa MAO inhibitorima (*videti odeljak 4.3*).

Pri primeni MAO inhibitora u periodu do 14 dana pre primene opioida petidina, registrovane su životno ugrožavajuće interakcije na nivou centralnog nervnog sistema, respiratornog i kardiovaskularnog sistema. Slične interakcije se ne mogu isključiti pri primeni tramadola i MAO inhibitora.

Istovremena primena tramadola sa drugim depresorima CNS-a, uključujući i alkohol, može dovesti do potenciranja depresornog dejstva na CNS (*videti odeljak 4.8*).

Istovremena primena opioida sa lekovima koji imaju sedirajuće dejstvo kao što su benzodiazepini ili slične supstance povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti usled dodatnog depresivnog efekta na CNS. Doza tramadola i trajanje istovremene primene treba da budu ograničeni (*videti odeljak 4.4*).

Rezultati do sada sprovedenih farmakokinetičkih studija su pokazali da ne postoje klinički značajne interakcije sa cimetidinom (inhibitor enzima) kada se on primenjuje u toku ili pre primene tramadola. Istovremena ili prethodna primena karbamazepina (induktor enzima) može da smanji analgetski efekat i skрати dejstvo tramadola.

Tramadol može da izazove konvulzije i da poveća potencijal za izazivanje konvulzija kod lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (eng. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotici i drugi lekovi koji snižavaju prag za nastanak konvulzija (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

Istovremena primena tramadola sa serotoninergičkim lekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitori (*videti odeljak 4.3*), triciklični antidepresivi i mirtazapin, može da dovede do pojave serotoniniskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni tramadola sa kumarinskim derivatima (npr. varfarinom), jer su prijavljeni slučajevi porasta INR-a sa masivnim krvarenjima i ekhimoza kod nekih pacijenata.

Ostale aktivne supstance za koje se zna da mogu inhibirati CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a verovatno i metabolizam aktivnog metabolita (O-demetilacija). Klinički značaj ove interakcije nije bio ispitivan (*videti odeljak 4.8*).

U izvesnom broju studija, preoperativna i postoperativna primena antiemetika 5-HT₃ antagonista ondansetrona je povećala potrebu za tramadolom kod pacijenata sa postoperativnim bolom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama sa primenom veoma velikih doza tramadola su pokazale da ovaj lek može uticati na organogenezu, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi placentalnu barijeru. Nema dovoljno podataka o bezbednosti primene tramadola kod trudnica. Stoga, tramadol ne treba primenjivati u periodu trudnoće.

Redovna primena tramadola tokom trudnoće može uzrokovati zavisnost kod fetusa, što vodi pojavi simptoma obustave kod novorođenčeta.

Ukoliko je potrebna primena opioda tokom dužeg perioda u trudnoći, potrebno je informisati pacijentkinju o riziku od nastanka neonatalnog sindroma obustave i obezbediti dostupnost adekvatne terapije.

Tramadol, primenjen pre ili u toku porođaja, ne utiče na kontraktilnost uterusa.

Primena tramadola tokom porođaja može dovesti do pojave respiratorne depresije kod novorođenčeta, stoga je potrebno da antidot za dete bude dostupan.

Dojenje

Primena tramadola kod dojilja se ne preporučuje, jer se tramadol izlučuje u majčino mleko i može uzrokovati respiratornu depresiju kod odojčeta.

Plodnost

Postmarketinškim praćenjem nije utvrđeno da tramadol utiče na fertilitet. Studije na životinjama nisu ukazale na uticaj tramadola na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Trodon ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti. Za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima, niti rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva koja se mogu javiti su mučnina i vrtoglavica, koje se javljaju kod više od 10% pacijenata koji uzimaju lek.

Učestalosti neželjenih dejstava su definisane na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$);

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

Veoma retko ($< 1/10000$);

Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Kardiološki poremećaji

Povremeno: poremećaj kardiovaskularne regulacije (palpitacije, tahikardija). Ova neželjena dejstva mogu da se jave posebno pri intravenskoj primeni tramadola i kod pacijenata izloženih fizičkom stresu.

Retko: bradikardija.

Ispitivanja

Retko: porast krvnog pritiska.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: poremećaj kardiovaskularne regulacije (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Ova neželjena dejstva mogu da se jave posebno pri intravenskoj primeni tramadola i kod pacijenata izloženih fizičkom stresu.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Retko: promene u apetitu.

Nepoznate učestalosti: hipoglikemija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko: respiratorna depresija, dispnea.

Nepoznate učestalosti: štucanje.

Ukoliko se prekorače preporučene doze ili se istovremeno primene drugi lekovi sa centralnim depresornim dejstvom (videti odeljak 4.5), može doći do pojave respiratorne depresije.

Registrovano je pogoršanje astme, ali nije utvrđena uzročna veza sa primenom tramadola.

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: vrtoglavica.

Često: glavobolja, somnolencija.

Retko: poremećaj govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacije, sinkopa.

Nepoznate učestalosti: serotoniniski sindrom.

Konvulzije se mogu javiti uglavnom nakon primene velikih doza tramadola ili pri istovremenoj primeni sa lekovima koji mogu sniziti prag za nastanak konvulzija (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Psihijatrijski poremećaji

Retko: halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirijum, anksioznost i noćne more. Psihička neželjena dejstva koja se mogu javiti posle primene tramadola variraju u intenzitetu i prirodi (individualno i u zavisnosti od trajanja terapije). Ovo uključuje promene raspoloženja (obično euforija, povremeno i disforija), promene u aktivnosti (obično suprimirana, povremeno povećana) i promene u kognitivnom i senzornom kapacitetu (npr. poremećaji ponašanja prilikom donošenja odluka, poremećaji percepcije).

Nepoznate učestalosti: zavisnost od leka (videti odeljak 4.4).

Poremećaji oka

Retko: mioza, midrijaza, zamagljen vid.

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: mučnina.

Često: konstipacija, suva usta, povraćanje.

Povremeno: gađenje, osećaj nelagodnosti u gastrointestinalnom traktu (osećaj pritiska u abdomenu, osećaj nadutosti), dijareja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: hiperhidroza.

Povremeno: kožne reakcije (npr. pruritus, osip, urtikarija).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Retko: mišićna slabost.

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su izolovani slučajevi porasta vrednosti enzima jetre koji su vremenski bili povezani sa terapijskom primenom tramadola.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: poremećaji mikcije (dizurija i retencija urina).

Poremećaji imunskog sistema

Retko: alergijske reakcije (npr. dispnea, bronhospazam, zviždanje u grudima, angioneurotski edem) i anafilaksa.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: umor.

Povremeno: sindrom obustave.

Simptomi sindroma obustave leka, slični su simptomima nakon obustave primene opijata, mogu biti: agitacija, anksioznost, nervoza, insomnija, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji se

veoma retko javljaju kod obustave tramadola su: panični napadi, teška anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajeni simptomi od strane CNS-a (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Potrebno je informisati pacijente o znacima i simptomima predoziranja i osigurati da porodica i prijatelji takođe budu svesni ovih znakova, kao i da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se ovi znakovi jave.

Simptomi

Nakon intoksikacije tramadolom, u načelu se mogu očekivati simptomi koji su slični simptomima nakon trovanja drugim analgeticima (opiodima) sa centralnim delovanjem. Ovi simptomi uključuju posebno miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svesti do kome, konvulzije i respiratornu depresiju do zastoja disanja. Serotoninski sindrom je takođe prijavljen.

Terapija

Sprovođe se opšte hitne terapijske mere. Treba osigurati prohodnost disajnih puteva (aspiracija!), održavati respiraciju i cirkulaciju u skladu sa simptomima. Antidot kod respiratorne depresije je nalokson. U ispitivanjima na životinjama, nalokson nije imao efekat na konvulzije. U takvim slučajevima treba dati diazepam intravenski.

U slučaju intoksikacije nakon oralne primene, gastrointestinalna dekontaminacija primenom aktivnog uglja i gastričnom lavažom preporučuje se samo unutar 2 sata nakon uzimanja tramadola. Nakon isteka ovog vremena, gastrointestinalna dekontaminacija korisna je samo ukoliko su uzete izuzetno velike količine leka ili ukoliko su u pitanju tablete sa produženim oslobađanjem.

Tramadol se minimalno eliminiše iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga lečenje akutne intoksikacije tramadolom putem hemodijalize ili hemofiltracije nije pogodno za detoksikaciju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; Opioidi, ostali

ATC šifra: N02AX02

Tramadol je opioidni analgetik sa centralnim dejstvom. Deluje kao neselektivni čisti agonista μ , δ i κ opioidnih receptora sa visokim afinitetom za μ receptore. Ostali mehanizmi koji doprinose analgetskom delovanju su inhibicija ponovnog preuzimanja noradrenalina u neuronu, kao i pojačano oslobađanje serotonina.

Tramadol poseduje antitusičko dejstvo. Suprotno dejstvu morfina, analgetske doze tramadola u širem rasponu ne dovode do respiratorne depresije. Takođe je manje izraženo dejstvo na crevnu peristaltiku. Dejstvo na kardiovaskularni sistem je neznatno. Jačina tramadola je od 1/10 do 1/6 vrednosti jačine morfina.

Pedijatrijska populacija

Efekat enteralne i parenteralne primene tramadola je ispitivan u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala više od 2000 pedijatrijskih pacijenata u rasponu godina od neonatusa do 17 godina. Indikacija za terapiju bola koja je ispitivana u ovim studijama je uključivala bol nakon operacije (uglavnom abdominalni), nakon hirurške ekstrakcije zuba, usled fraktura, opekotina ili trauma kao i druga bolna stanja koja su najčešće zahtevala analgetsku terapiju najmanje 7 dana.

Primenom pojedinačne doze do 2 mg/kg ili višestruke doze do 8 mg/kg na dan (do maksimalne doze od 400 mg dnevno), efikasnost tramadola je bila superiornija u odnosu na placebo i superiornija ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili malim dozama morfina. Sprovedena ispitivanja potvrđuju efikasnost tramadola. Bezbednosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih osoba i pedijatrijskih pacijenata starijih od godinu dana (*videti odeljak 4.2*).

5.2. Farmakokinetički podaci

Više od 90% tramadola iz tableta sa produženim oslobađanjem se resorbuje nakon oralne primene. Srednje vrednosti apsolutne bioraspoloživosti su oko 70% bez obzira na prisustvo hrane. Do razlike između resorbovanog i raspoloživog nemetabolizovanog tramadola dolazi zbog slabog efekta prvog prolaska kroz jetru, koji nakon oralne primene iznosi najviše 30%.

Tramadol ima veliki afinitet za tkiva ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ L). Vezivanje za proteine plazme je oko 20%.

Nakon davanja pojedinačne oralne doze tramadola od 100 mg u obliku kapsula ili tableta mladim zdravim dobrovoljcima, koncentracije u plazmi se detektuju u okviru 15 do 45 minuta sa C_{max} od 280 do 208 mikrograma/L i T_{max} od 1,6 do 2 h.

Tramadol prolazi hematoencefalnu i placentarnu barijeru. Veoma male koncentracije leka i njegovog O-dezmetil metabolita se nalaze u mleku dojilja (0,1%, odnosno 0,02% od primenjene doze).

Poluvreme eliminacije $t_{1/2, \beta}$ iznosi oko 6 sati, bez obzira na način primene tramadola. Kod pacijenata starijih od 75 godina poluvreme eliminacije tramadola može da bude produženo oko 1,4 puta.

Kod ljudi, tramadol se uglavnom metaboliše N- i O- demetilacijom i konjugacijom O-demetilovanog metabolita sa glukuronskom kiselinom. Samo je O-dezmetiltramadol farmakološki aktivan. Postoje značajne interindividualne kvantitativne razlike između drugih metabolita. Do sada je pronađeno 11 metabolita u urinu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da je O-dezmetiltramadol 2-4 puta jači od neizmenjenog leka. Njegovo poluvreme eliminacije $t_{1/2, \beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 sati (opseg 5,4-9,6 sati) i slično je kao kod tramadola.

Inhibicija jednog ili oba izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 koji su uključeni u biotransformaciju tramadola može da utiče na koncentraciju tramadola i njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Tramadol i njegovi metaboliti se skoro potpuno izlučuju putem bubrega. Kumulativna urinarna ekskrecija iznosi 90% od ukupne radioaktivnosti primenjene doze. Poluvreme eliminacije može biti duže kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre ili bubrega. Kod pacijenata sa cirozom jetre, poluvreme eliminacije iznosilo je $13,3 \pm 4,9$ sati (za tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ sati (za O-dezmetiltramadol), a u jednom ekstremnom slučaju 22,3 sata, odnosno 36 sati. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 5 mL/min) poluvreme eliminacije iznosilo je $11 \pm 3,2$ sati i $16,9 \pm 3$ sati, a u jednom ekstremnom slučaju 19,5 sati, odnosno 43,2 sata.

Tramadol ima linearnu farmakokinetiku unutar terapijskog opsega doza.

Veza između koncentracije u serumu i analgetičkog efekta je dozno zavisna, ali u izolovanim slučajevima može značajno da varira. Obično se efikasnost postiže pri koncentracijama u serumu od 100 do 300 nanograma/mL.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola nakon pojedinačne doze i ponovljenih doza oralnim putem kod pacijenata uzrasta od 1 do 16 godina je generalno slična farmakokinetici kod odraslih kada se doza prilagodi telesnoj masi, ali sa većom interindividualnom varijabilnošću kod dece uzrasta 8 godina i manje.

Kod dece uzrasta ispod jedne godine ispitivana je farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola ali nije u potpunosti okarakterisana. Informacije iz studija koje su uključile ove uzrasne grupe su indikovale da se formiranje O-dezmetiltramadola putem CYP2D6 povećava kontinuirano kod novorođenčadi, a nivoi aktivnosti CYP2D6 kao kod odraslih se postižu oko prve godine života. Dodatno nezreli mehanizmi glukuronidacije i nezrela funkcija bubrega mogu dovesti do smanjene eliminacije i akumulacije O-dezmetiltramadola kod dece mlađe od godinu dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primene tramadola kod pacova i pasa (u toku 6-26 nedelja) i oralne primene kod pasa (u trajanju od 12 meseci), hematološka, kliničko-hemijska i histološka ispitivanja nisu pokazala nastanak promena izazvanih aktivnom supstancom. Manifestacije od strane CNS-a nastupile su samo nakon velikih doza, koje su bile značajno veće od terapijskog opsega i obuhvatale su: nemir, salivaciju, konvulzije i smanjeno dobijanje na telesnoj masi. Pacovi i psi su bez ikakvih reakcija podnosili oralne doze od 20 mg/kg, odnosno 10 mg/kg, a psi rektalne doze od 20 mg/kg.

Kod pacova je primena doze od 50 mg/kg/dan i većih uzrokovala toksično dejstvo na ženke i porast neonatalnog mortaliteta. Retardacija mladunaca ispoljila se u obliku poremećaja osifikacije i kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Aktivna supstanca nije negativno uticala na fertilitet kod mužjaka. Nakon većih doza (50 mg/kg/dan i većih) kod ženki je zabeležena manja stopa skotnosti. Kod kunića je toksično dejstvo postojalo kod ženki počevši od 125 mg/kg i pri većim dozama i zabeležene su anomalije skeleta kod mladunaca.

U nekim *in vitro* testovima dokazano je mutageno dejstvo. U ispitivanjima u *in vivo* uslovima nije bilo mutagenih efekata. Tramadol se prema dosadašnjim saznanjima može klasifikovati kao nemutagena supstanca.

Ispitivanja tumorogenog potencijala tramadol-hidrohlorida bila su sprovedena na pacovima i miševima. Ispitivanja na pacovima nisu pokazala povećanu učestalost tumora izazvanu aktivnom supstancom. U ispitivanjima na miševima zabeležen je porast učestalosti adenoma ćelija jetre kod mužjaka (dozno zavisno, nesignifikantni porast u dozama od 15 mg/kg i većim) i porast učestalosti tumora pluća kod ženki u svim doznim grupama (značajan, ali nije dozno zavisno).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Hipromeloza 100000 cP;
- Celuloza, mikrokristalna;
- Skrob, prežlatinizovan;
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza 6 cP;
- Hidroksipropilceluloza;

- Talk;
- Titan-dioksid (E 171, C.I. 77891)
- Makrogol 6000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 10 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03421-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.01.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.05.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2021.