

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tramal 50 mg otopina za injekciju/infuziju
Tramal 100 mg otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ampula (1 ml) Tramal 50 mg otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg tramadolklorida.
1 ampula (2 ml) Tramal 100 mg otopine za injekciju/infuziju sadrži 100 mg tramadolklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLICI

Otopina za injekciju/infuziju
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika.

Općenito, potrebno je odabrati najnižu djelotvornu dozu. Dnevna doza od 400 mg tramadolklorida se ne smije prekoračiti osim u specijalnim kliničkim okolnostima (bolovi kod tumora i jaki postoperativni bolovi).

Ukoliko nije drugačije propisano, Tramal otopina za injekciju/infuziju se daje na sljedeći način:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Dozirni oblik	Pojedinačna doza	Maksimalna dnevna doza
Tramal 50 mg otopina za injekciju/infuziju	50-100 mg svakih 4-6 sati (1-2 ampule) (vidjeti dio 5.1.)	400 mg (do 8 ampula)
Tramal 100 mg otopina za injekciju/infuziju	100 mg svakih 4-6 sati (1 ampula) (vidjeti dio 5.1.)	400 mg (do 4 ampule)

Kod srednje jake boli daje se 1 ml Tramal otopine za injekciju/infuziju (odgovara 50 mg tramadolklorida). Ako 30-60 minuta nakon primjene jednokratne doze od 50 mg tramadola bol ne popusti i ne postigne se zadovoljavajući analgetski učinak, može se dati druga jednokratna doza od 50 mg.

Ako u slučaju jake boli postoji vjerojatnost da će biti potrebna veća doza, kao početna doza mogu se jednokratno primijeniti 2 ml Tramal otopine za injekciju/infuziju (odgovara 100 mg tramadolklorida).

Ovisno o intenzitetu boli, učinak traje između 4 i 6 sati.

U liječenju jakih postoperativnih bolova, kada bol treba odmah ukloniti, u prvim se satima mogu pokazati potrebnim čak i veće doze. Doze koje se primjenjuju tijekom 24 sata, obično nisu više od doza koje se primjenjuju tijekom konvencionalnog liječenja.

Stariji bolesnici

Obično nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika do 75 godina starosti u kojih se klinički ne manifestira insuficijencija jetre ili bubrega.

U starijih bolesnika čija dob prelazi 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 jetre

U bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom eliminacija tramadola je odgođena. Kod takvih bolesnika treba pažljivo razmotriti povećanje intervala između doza, sukladno potrebama bolesnika. Tramal se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Tramal otopina za injekciju/infuziju ne smije se primjenjivati kod djece mlađe od 1 godine.

Djeci u dobi od 1 do 11 godina daje se pojedinačna doza od 1-2 mg tramadolklorida po kilogramu tjelesne mase. Potrebno je odabrati najnižu djelotvornu dozu. Dnevna doza od 8 mg tramadolklorida po kg tjelesne mase ili 400 mg tramadolklorida, koja god da je niža, ne smije se prekoračiti (vidjeti dio 5.1.).

U tu svrhu, Tramal 50 mg otopina za injekciju/infuziju ili Tramal 100 mg otopina za injekciju/infuziju se razrijedi u vodi za injekcije.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Način primjene

Tramal otopina za injekciju/infuziju se može primijeniti intravenskom injekcijom ili infuzijom, intramuskularno ili subkutano.

Otopinu treba injicirati lagano intravenozno, tj. 1 ml Tramal otopine za injekciju/infuziju (ekvivalentno 50 mg tramadolklorida) po minuti ili razrijediti u infuzijskoj otopini, te infundirati.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Trajanje primjene

Tramal se ne smije ni pod kojim okolnostima davati duže nego što je to apsolutno potrebno. Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija boli obzirom na vrstu i ozbiljnost bolesti moraju se u redovitim i kratkim vremenskim razmacima provoditi pažljive i redovite kontrole (uz prekide liječenja, ako je potrebno) kojima se utvrđuje je li potrebno i u kojem vremenskom razmaku daljnje liječenje Tramalom.

4.3. Kontraindikacije

Tramal je kontraindiciran:

- u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u akutnoj intoksikaciji alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili drugim psihotropnim lijekovima
- u bolesnika koji se liječe MAO-inhibitorima ili koji su ih uzimali u posljednjih 14 dana (vidjeti dio 4.5.)
- u bolesnika u kojih epilepsija nije adekvatno kontrolirana lijekovima
- u liječenju sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tramal se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Tramal se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, u bolesnika s povredom glave, u šoku, s promijenjenim stanjem svijesti nepoznata uzroka, poremećajima koji zahvaćaju dišni centar ili dišnu funkciju, u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

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

Kod bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji u isto vrijeme uzimaju lijekove koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5.), ili ako je preporučena maksimalna doza značajno prekoračena (vidjeti dio 4.9.), liječenje se treba provoditi uz oprez budući se pod tim uvjetima respiratorna depresija ne može isključiti.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza (400 mg). Dodatno, tramadol može povećati rizik od napadaja u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag napadaja (vidjeti dio 4.5.). Osobe koje boluju od epilepsije, ili osobe koje su 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 Tramalom smije se provoditi samo u kratkim vremenskim periodima i to pod strogim nadzorom liječnika.

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

Tramadol nije prikladan kao zamjena u liječenju bolesnika koji su ovisni o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može potisnuti simptome prestanka uzimanja morfina.

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima

Istodobna primjena lijeka Tramal i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće druge mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka Tramal sa sedativnim lijekovima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Opioidi mogu povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. Razmotrite ukupnu dozu opioida u bolesnika s postojećim CSA-om.

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 objavljenj 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.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tramal se ne smije kombinirati s MAO-inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

U slučaju prethodnog liječenja MAO-inhibitorima i to u razdoblju od 14 dana prije uporabe opioida petidina, zapaženo je po život opasno djelovanje na središnji živčani sustav te respiratornu i kardiovaskularnu funkciju. Iste se interakcije s MAO-inhibitorima ne mogu isključiti tijekom liječenja Tramalom.

Istodobnom primjenom Tramala s drugim lijekovima koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol, može se pojačati učinak na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8.).

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

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

Nije preporučljivo kombinirati tramadol s mješovitim agonistima/antagonistima (npr. buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom) jer se u takvim okolnostima teoretski može smanjiti analgetski učinak čistoga agonista.

Istovremena primjena tramadola s drugim serotoninergičnim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO-inhibitori (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin mogu uzrokovati serotoninisku toksičnost. Moguć je serotoniniski sindrom ukoliko se primijeti:

spontani klonus

inducibilni ili okularni klonus s agitacijom ili dijaforezom

tremor i hiperrefleksija

hipertonija i tjelesna temperatura veća od 38°C i inducibilni ili okularni klonus.

Prestanak uzimanja serotoninergičnih lijekova obično brzo donosi poboljšanje. Primjena lijekova ovisi o prirodi i težini simptoma.

Potreban je oprez tijekom istodobnog liječenja tramadolom i derivatima kumarina (npr. varfarinom), jer je zabilježeno da je u nekih bolesnika došlo do povećanja vrijednosti INR, praćeno značajnim krvarenjem i ekhimozama.

Drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinička važnost takve interakcije nije poznata (vidjeti dio 4.8.).

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

Lijekovi sa sedativnim djelovanjem poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na središnji živčani sustav. Dozu i trajanje istodobnog liječenja treba ograničiti (vidjeti dio 4.4.)

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama otkrila su da tramadol u vrlo visokim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Teratogeni učinak nije zapažen. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne postoji dovoljno dokaza o neškodljivosti tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se Tramal ne smije primjenjivati u trudnica.

Tramadol – kada se daje prije ili tijekom porođaja – ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može izazvati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički relevantne. Dugotrajna uporaba tramadola u trudnoći može uzrokovati nastanak simptoma sustezanja kod novorođenčadi.

Dojenje

Otprilike 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3% doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

Plodnost

Post-marketingško praćenje ne pokazuje djelovanje tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju djelovanje tramadola na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i onda kada se pravilno uzima uz pridržavanje uputa, Tramal može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje drugih psihotropnih supstancija, posebno alkohola.

4.8. Nuspojave

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

Za procjenu učestalosti nuspojava koristi se sljedeća klasifikacija:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$
Nepoznato:	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Srčani poremećaji

Manje često: djelovanje na srce i cirkulaciju krvi (palpitacija, tahikardija).

Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene, te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

Rijetko: bradikardija

Pretrage

Rijetko: povišeni krvni tlak

Krvožilni poremećaji

Manje često: kardiovaskularna regulacija (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps).

Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene, te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: promjene apetita

Nepoznato: hipoglikemija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: respiratorna depresija, dispneja

Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju lijekovi koji depresivno djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.5.), može doći do depresije disanja.

Zabilježeno je pogoršanje astme, iako nije utvrđeno da je uzrokovano tramadolom.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica

Često: glavobolja, somnolencija

Rijetko: poremećaji govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna koordinacija, sinkopa.

Konvulzije nastaju poglavito nakon primjene visokih doza tramadola, ili nakon istodobnog liječenja s lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidi dijelove 4.4. i 4.5.).

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 veselo raspoloženje, povremeno agitaciju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost), te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (promjene u shvaćanju i prepoznavanju, što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Može nastati ovisnost.

Simptomi apstinencijskih reakcija, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja 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 SŽS simptome (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Poremećaji oka

Rijetko: mioza, midrijaza, zamagljen vid

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina

Često: konstipacija, suha usta, povraćanje

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: hiperhidroza

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: slabost mišića

Poremećaji jetre i žuči

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: poremećaji mokrenja (otežano mokrenje, dizurija i retencija mokraće)

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: alergijske reakcije (tj. dispneja, bronhospazam, piskanje ili zviždanje u plućima pri disanju, angioedem) i anafilaksija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: iscrpljenost

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nakon intoksikacije tramadolom u načelu se mogu očekivati simptomi koji nalikuju simptomima drugih analgetika (opioida) s centralnim djelovanjem. Oni obuhvaćaju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja.

Liječenje

Provede se opće hitne mjere prve pomoći. Osigurajte prohodnost dišnih puteva (aspiracija!), održavajte disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. Antidot za depresiju respiracije jest nalokson. U pokusima na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U takvim se slučajevima mora intravenski dati diazepam.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali opioidi

ATK oznaka: N02AX02

Tramadol je opioidni analgetik s centralnim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist na opioidnim receptorima μ , δ i κ s većim afinitetom za μ -receptor. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetičkom učinku jesu inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina te povećanje oslobađanja serotonina.

Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, kada se tramadol daje u analgetskim dozama u širokom rasponu, ne izaziva respiratornu depresiju. Isto tako ne utječe na gastrointestinalni motilitet. Učinak na kardiovaskularni sustav obično je slab. Zabilježeno je da jačina tramadola iznosi 1/10 do 1/6 jačine morfina.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne uporabe tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina.

Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekлина i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je djelotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno), te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost tramadola.

Sigurnosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Više od 90% tramadola se apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70%, bez obzira na istodobno uzimanje hrane. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog niskoga učinka prvog prolaza. Učinak prvoga prolaza nakon oralne primjene jest najviše 30 %.

Distribucija

Nakon oralne primjene 100 mg tramadola u tekućem obliku, vršne koncentracije u plazmi nakon 1.2 sata iznosile su $C_{\max}=309 \pm 90$ ng/ml. Nakon primjene iste doze u krutom obliku za oralnu primjenu vršne koncentracije u plazmi nakon 2 sata iznosile su $C_{\max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadol ima visoki afinitet za tkiva ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Vezanje na proteine plazme iznosi oko 20%.

Tramadol prolazi krvno-moždanu i placentalnu barijeru. Vrlo se male količine tvari i njezinih O-desmetil derivata nalaze u majčinu mlijeku čovjeka (0,1% odnosno 0,02 % primijenjene doze).

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

Biotransformacija

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira pomoću N- i O-demetilacije i konjugacije produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-desmetiltramadol. Među pojedincima postoje znatne kvantitativne razlike između drugih metabolita. Do sada je u urinu pronađeno jedanaest metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-desmetiltramadol za faktor od 2-4 jači od ishodišnog spoja. Njegov je poluvijek $t_{1/2, \beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) 7,9 h (u rasponu od 5,4 – 9,6 h), i približno je jednak onome tramadola.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti izlučuju se gotovo potpuno bubrezima.

Kumulativno izlučivanje putem mokraće iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvijek se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre određen je poluvijek eliminacije od $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol), a u ekstremnom slučaju 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika sa 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.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Odnos između serumske koncentracije i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali u izoliranim slučajevima znatno varira. Obično je djelotvorna serumska koncentracija od 100-300 ng/ml.

Pedijatrijska populacija

Opazeno 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 masi, ali s većom interindividualnom varijabilnošću kod djece od 8 godina i manje.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se omjer formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava kod novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena kod odraslih, u djece dostiže oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primjene tramadola u štakora i pasa tijekom 6 – 26 tjedana, te oralne primjene u pasa u trajanju od 12 mjeseci, provedena su hematološka, kliničko-kemijska i histološka ispitivanja koja su pokazala da nema dokaza za promjene koje se mogu dovesti u vezu sa supstancijom. Manifestacije na središnjem živčanom sustavu nastupile su samo nakon velikih doza koje su bile znatno veće od terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije te smanjeno dobivanje na težini. Štakori i psi podnosili su bez ikakvih reakcija oralne doze od 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg tjelesne težine, a psi rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan naviše imale toksičan učinak na ženke i povećale neonatalni mortalitet. Retardacija na potomstvu nastupila je u obliku poremećaja osifikacije i kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Supstancija nije negativno utjecala na plodnost mužjaka. Nakon većih doza (od 50 mg/kg/dan naviše) ženke su pokazale smanjenu stopu trudnoće. U kunića je toksičan učinak utvrđen na ženkama počevši od 125 mg/kg pa naviše, te anomalije na kosturu u mladunaca.

U nekim je *in-vitro* testovima dokazan mutageni učinak. U ispitivanjima *in-vivo* nije bilo takvih učinaka. Tramadol se, prema dosadašnjim saznanjima, može klasificirati kao nemutagena supstancija.

Na štakorima i miševima provedena su ispitivanja tumorigenskog potencijala tramadolklorida. Ispitivanjem na štakorima nije dokazano povećanje učestalosti tumora koje je povezano sa supstancijom. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica u mužjaka (ovisan o dozi, nesignifikantan porast počevši od doze od 15 mg/kg naviše), te porast pulmonarnih tumora u ženki u svim dozirnima skupinama (značajan, ali ne ovisi o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Dokazano je da su Tramal 50 mg i 100 mg otopina za injekciju/infuziju inkompatibilne (ne smiju se miješati) s otopinama za injekcije: diklofenak, indometacin, fenilbutazon, diazepam, flunitrazepam, midazolam, gliceril trinitrat.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

60 mjeseci

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost otopine nakon razrjeđivanja tijekom 24 sata na temperaturi do 25°C sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 0,9%-tna otopina natrijevog klorida
- 4,2%-tna otopina natrijevog hidrogenkarbonata
- Ringerova otopina
- otopina Ringerovog laktata
- 5%-tna otopina glukoze
- 6%-tna otopina hidroksietilnog škroba
- 10%-tna otopina dekstrana 40

S mikrobiološkog stajališta otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine prije upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne mjere čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tramal 50 mg otopina za injekciju/infuziju: 1 ml otopine za injekciju/infuziju u staklenoj ampuli, 5 ampula

Tramal 100 mg otopina za i injekciju/infuziju: 2 ml otopine za injekciju/infuziju u staklenoj ampuli, 5 ampula

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

Tramal otopina za injekciju/infuziju može se miješati u koncentraciji do 2 mg/ml sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 0,9%-tna otopina natrijevog klorida
- 4,2%-tna otopina natrijevog hidrogenkarbonata
- Ringerova otopina
- otopina Ringerovog laktata
- 5%-tna otopina glukoze
- 6%-tna otopina hidroksietilnog škroba
- 10%-tna otopina dekstrana 40

Upute za uporabu

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Izračun volumena otopine za injekcije

- 1) Izračunajte cjelokupnu traženu dozu tramadolklorida (mg): tjelesna masa (kg) x doza (mg/kg)
- 2) Izračunajte volumen (ml) razrijeđene otopine koja se treba injicirati:
podijelite ukupnu dozu (mg) s odgovarajućom koncentracijom razrijeđene otopine (mg/ml; vidjeti niže navedenu tablicu).

Razrjeđenje Tramal 50 mg otopine za injekciju/infuziju i Tramal 100 mg otopine za injekciju/infuziju:

s vodom za injekciju		dobivena koncentracija
Tramal 50 mg otopina za injekciju/infuziju	Tramal 100 mg otopina za injekciju/infuziju	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Primjer: Djetetu čija tjelesna masa iznosi 45 kg želi se dati 1,5 mg tramadolklorida na kg tjelesne težine. Potrebna je doza od 67,5 mg tramadolklorida. U tu se svrhu 2 ml Tramal 50 mg otopine za injekciju/infuziju (odgovara 2 ampule od 1 ml) ili Tramal 100 mg otopine za injekciju/infuziju (odgovara 1 ampulu od 2 ml) razrijedi u 4 ml vode za injekcije. Tako se dobije koncentracija od 16,7 mg tramadolklorida na 1 ml. Nakon toga se primijeni 4 ml (oko 67 mg tramadolklorida) razrijeđene otopine.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o., Hercegovačka 14, 10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tramal 50 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-065187023

Tramal 100 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-286762123

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. kolovoza 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. prosinca 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. rujna 2020.