

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

LIME LEKA

§ ▲

TramaFort[®], 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

§ ▲

TramaFort[®], 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: tramadol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TramaFort, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 100 mg tramadol-hidrohlorida.

TramaFort, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 150 mg tramadol-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek TramaFort, 150 mg, tableta sa produženim oslobađanjem, sadrži boju Tartrazine lake powder (E 102).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

TramaFort, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje, bez podeone linije.

TramaFort, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Duguljaste film tablete, svetlo žute boje, sa podeonom linijom sa obe strane.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija umerenog do jakog bola.

4.2. Doziranje i način primene

Pre započinjanja terapije opioidima, treba razgovarati sa pacijentima u cilju uspostavljanja strategija za prekid terapije tramadolom, kako bi se rizik od razvoja zavisnosti i simptoma obustave leka sveo na minimum (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Doziranje se prilagođava prema intenzitetu bola i individualnom odgovoru pacijenta na terapiju. Potrebno je u terapiji koristiti najmanju efikasnu dozu za postizanje analgezije. Ukupna dnevna doza od 400 mg tramadol-hidrohlorida, ne sme se prekoračiti, izuzev u posebnim okolnostima.

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

Odrasli i adolescenti iznad 12 godina

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

Ukoliko ova doza ne ublaži bol u dovoljnoj meri, doza se može postepeno povećavati do 150 mg ili 200 mg tramadol-hidrohlorida dva puta dnevno (videti odeljak 5.1).

Deca

Lek TramaFort nije namenjen za primenu kod dece mlađe 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. Stoga, ukoliko je neophodno, interval doziranja se produžuje u skladu sa potrebama pacijenta.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre ili bubrega/ pacijenti na dijalizi

Kod pacijenata sa sa insuficijencijom bubrega i/ili jetre eliminacija tramadola je produžena. Kod ovih pacijenata potrebno je pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja u skladu sa potrebama pacijenta. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre i/ili bubrega primena leka TramaFort se ne preporučuje.

Način primene

Oralna primena.

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

Dužina primene

Tramadol se ne sme ni pod kojim uslovima primenjivati duže nego što je neophodno. Kod dugotrajne terapije koja je uslovljena prirodom i težinom bolesti, potrebno 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 nastavak terapije neophodan.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na tramadol ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lekovima
- Kod pacijenata koji su na terapiji MAO inhibitorima ili kod pacijenata koji su koristili MAO inhibitore u poslednjih 14 dana (videti odeljak 4.5)
- Epilepsije koja nije adekvatno kontrolisana odgovarajućom terapijom
- U terapiji odvikavanja od narkotika (apstinencijalnog sindroma).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

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

Istovremena primena tramadola i sedativa, kao što su benzodiazepini ili drugi srodni lekovi, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje tramadola sa ovim sedativima mora da bude ograničeno na pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. Ako se donese odluka da se tramadol propiše istovremeno sa sedativima, mora se koristiti najmanja efikasna doza, a trajanje terapije mora da bude što je kraće moguće.

Kod pacijenata treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, pacijenti i osobe koje se o njima brinu moraju se upozoriti da prate ove simptome (videti odeljak 4.5).

Oprez je potreban i kada se lek primenjuje kod pacijenata sa respiratornom depresijom, ili se istovremeno primenjuju drugi 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 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. Primena opioida može povećati rizik od CSA-a zavisno od doze. Kod pacijenata kod kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Konvulzije su prijavljene kod pacijenata koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se povećava pri dnevnom dozama većim od preporučenih (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 ovim lekom samo u izuzetnim slučajevima.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom koji je potencijalno životno ugrožavajuće stanje, može se javiti kod pacijenata koji su dobijali tramadol u kombinaciji sa drugim serotonergičkim lekom ili tramadol kao monoterapiju (videti odeljak 4.5, 4.8 i 4.9).

Ukoliko je klinički opravdana istovremena primena tramadola sa drugim lekovima koji deluju na seronergički sistem, neophodno je pažljivo praćenje pacijenata, naročito pri uvođenju terapije i povećanju doze.

Simptomi serotoninskog sindroma su: promena mentalnog statusa, nestabilnost autonomnog sistema, neuromuskularni poremećaji i/ili gastrointestinalni simptomi.

Serotoninski sindrom je verovatan kada se primeti jedno od sledećeg:

- Spontani klonus
- Inducibilni ili okularni klonus sa agitacijom ili dijaforezom
- Tremor i hiperrefleksija

Hipertonija i telesna temperatura veća od 38 °C i inducibilni ili očni klonus.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, zavisno od težine simptoma. Prekid terapije serotonergičkim lekom obično dovodi do brzog poboljšanja stanja.

Zavisnost, tolerancija i zloupotreba

Kod svih pacijenata, produžena upotreba ovog leka može dovesti do zavisnosti, čak i u terapijskim dozama. Rizik je povećan kod pacijenata zavisnih od opioida i pacijenta sa zloupotrebom lekova ili zavisnošću u anamnezi (uključujući zavisnost od alkohola) ili kod pacijenata sa poremećajem mentalnog

zdravlja (npr. velika depresija). Dodatna podrška i praćenje su potrebni prilikom propisivanja ovog leka pacijentima koji su skloni zloupotrebi lekova.

Trebalo bi sagledati celokupnu istoriju pacijenta kako bi se dokumentovali svi istovremeno primenjeni lekovi, uključujući lekove koji se mogu nabaviti bez recepta i putem interneta, kao i ranija i sadašnja medicinska i psihijatrijska stanja.

Pacijenti mogu primetiti da je lečenje manje efikasno pri hroničnoj upotrebi i iskazati potrebu za povećanjem doze kako bi se postigao isti nivo kontrole bola kao na početku. Pacijenti takođe mogu dopuniti svoju terapiju dodatnim lekovima za ublažavanje bolova. Ovo bi mogli biti znaci da pacijent razvija toleranciju.

Pacijentu treba objasniti rizike od razvoja tolerancije.

Prekomerna upotreba ili zloupotreba mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Važno je da pacijenti koriste samo lekove koji su im propisani u dozi koja im je propisana i da ne daju ovaj lek nekom drugom.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova prekomerne upotrebe, zloupotrebe ili zavisnosti.

Redovno se mora preispitivati klinička potreba za analgetskom terapijom.

Sindrom obustave leka

Pre započinjanja terapije opioidima, treba razgovarati sa pacijentima kako bi se napravila strategija za prekid terapije tramadolom.

Sindrom obustave leka mogu se javiti nakon naglog prekida terapije ili smanjenja doze.

Kada pacijentu više nije potrebna terapija tramadolom, preporuka je da se postepeno smanjuje doza kako bi se sprečili simptomi obustave. Smanjenje velike doze može potrajati nedeljama ili mesecima.

Sindrom obustave opioidnih lekova karakterišu: nemir, lakrimacija, rinoreja, zevanje, znojenje, jeza, mijalgija, midrijaza i lupanje srca. Takođe se mogu razviti i drugi simptomi, uključujući razdražljivost, uznemirenost, anksioznost, hiperkinezija, tremor, slabost, nesanicu, anoreksija, grčeve u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja, povećan krvni pritisak, povećana frekvencija disanja ili rad srca.

Ako žene uzimaju ovaj lek tokom trudnoće, postoji rizik da se razvije sindrom obustave kod novorođenčeta nakon rođenja.

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

Hiperalgizija

Hiperalgizija se može dijagnostikovati ako pacijent na dugotrajnoj opioidnoj terapiji ima pojačan bol.

On se kvalitativno i anatomski može razlikovati od bola povezanog sa napredovanjem bolesti ili od probojnog bola koji je rezultat razvoja opioidne tolerancije. Bol povezan sa hiperalgizijom ima tendenciju da bude difuzniji od prethodnog bola i manje je definisan u kvalitetu. Simptomi hiperalgizije mogu se povući smanjenjem doze opioida.

CYP2D6 metabolizam

Tramadol se metaboliše putem enzima jetre CYP2D6. Ako pacijent ima nedostatak ili mu u potpunosti nedostaje ovaj enzim, ne može se dobiti adekvatan analgetski efekat. Procene govore da ovaj nedostatak može imati do 7% populacije Kavkaza. Međutim, ako je pacijent ultrabrzi metabolizator, postoji rizik od razvijanja neželjenih reakcija opioidne toksičnosti čak i u uobičajeno propisanim dozama.

Opšti simptomi toksičnosti za opioide uključuju zbnjenost, pospanost, plitko disanje, sužene zenice, mučninu, povraćanje, zatvor i nedostatak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati simptome cirkulatorne i respiratorne depresije, koji mogu biti opasni po život i vrlo retko smrtni. Procene prevalencije ultra brzih metabolizatora u različitim populacijama su sumirane u nastavku:

Populacija	% Prevalencije
Afrički / Etiopljani	29%
Afro Američka	3,4% do 6,5%
Azijska	1,2% do 2%
Kavkavska	3,6% do 6,5%

Grčka	6,0%
Mađarska	1,9%
Severnoevropska	1% do 2%

Post-operativna upotreba kod dece

U objavljenoj literaturi postoje izveštaji da je tramadol doveo do retkih, ali po život opasnih neželjenih događaja, pri upotrebi nakon operacije tonzilaktomije i/ili adenoidektomije kod opstruktivne apneje u snu. Poseban oprezan je potreban pri primeni tramadola kod dece radi postoperativnog ublažavanja bola i zajedno sa pažljivim nadzorom simptoma toksičnosti za opioide, uključujući respiratornu depresiju.

Deca sa kompromitovanim respiratornim funkcijama

Tramadol se ne preporučuje za upotrebu kod dece kod kojih bi respiratorna funkcija mogla biti ugrožena, uključujući neuromišićne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjeg respiratornog ili plućnog sistema, višestruke traume ili opsežne hirurške procedure. Ovi faktori mogu pogoršati simptome opijene toksičnosti.

Insuficijencija nadbubrega

Opioidi mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu insuficijenciju nadbubrežne žlezde koja zahteva praćenje pacijenata i terapiju zamene glukokortikoidima. Simptomi akutne ili hronične nadbubrežne insuficijencije mogu uključiti npr. jak bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni pritisak, izražen umor, smanjen apetit i gubitak telesne mase.

Lek TramaFort, 150 mg, tableta sa produženim oslobađanjem, sadrži boju Tartrazine lake powder (E 102), koja može izazvati alergijske reakcije.

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 po život opasne 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 alkohol, može dovesti do potenciranja depresornog dejstva na CNS (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili njima srodni lekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog dejstva na CNS.

Doza i trajanje istovremene terapije moraju biti 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 analgetički efekat i skрати vreme trajanja analgetskog efekta tramadola.

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

Istovremena primena sa serotoninergičkim lekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitori (videti odeljak 4.3), triciklični antidepresivi i mirtazapin, može da dovede do serotoniniskog sindroma, stanje potencijalno opasno po život (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Potreban je oprez pri primeni tramadola sa kumarinskim derivatima (npr. varfarinom), jer su prijavljeni slučajevi porasta INR i masivnih krvarenja i ekhimoza kod nekih pacijenata.

Ostale aktivne supstance koje 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 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 visokih doza tramadola su pokazale da ovaj lek može uticati na organogenezu, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi placentarnu barijeru. Nema dovoljno podataka o bezbednosti primene tramadola kod trudnica. Stoga, tramadol ne treba primenjivati u periodu trudnoće.

Redovna upotreba tokom trudnoće može izazvati zavisnost kod fetusa, što dovodi do pojave simptoma obustave kod novorođenčeta nakon rođenja. Dugotrajna terapija tramadolom tokom trudnoće može da dovede do simptoma obustave kod novorođenčeta nakon rođenja i potrebno je obezbediti odgovarajući tretman.

Tramadol, primenjen pre ili u toku porođaja, ne utiče na kontraktilnost uterusa. Primena tokom porođaja može uticati na brzinu respiracije kod novorođenčadi, antidot za dete treba da bude lako dostupan.

Dojenje

Primena leka 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 plodnost. Studije na životinjama nisu ukazale na uticaj tramadola na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek TramaFort ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti. Za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje motornim vozilima ni rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti javljanja i organskom sistemu 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) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih 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

Nepoznata: hipoglikemija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Retko: respiratorna depresija, dispneja

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

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

Nepoznata: štucaje

Poremećaji nervnog sistema:

Veoma često: vrtoglavica

Često: glavobolja, pospanost

Retko: poremećaji govora, parestezije, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacija, sinkopa.

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

Nepoznata: serotoniniski sindrom.

Psihijatrijski poremećaji:

Retko: halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirijum, anksioznost i košmari. Psihijatrijski poremećaji koji se mogu javiti posle primene tramadola variraju u intenzitetu i prirodi (individualno i u zavisnosti od trajanja terapije), i uključuju: promene raspoloženja (euforija, povremeno i disforija), promene u aktivnosti (obično suprimirana, povremeno povećana), promene u kognitivnom ili senzornom kapacitetu (npr. poremećaji ponašanja prilikom donošenja odluka, poremećaji percepcije).

Nepoznata: zavisnost od leka (videti odeljak 4.4).

Poremećaji oka

Retko: mioza, midrijaza, zamućenje vida.

Gastrointestinalni poremećaj:

Veoma često: mučnina.

Često: povraćanje, konstipacija, suvoća usta.

Povremeno: gađenje, osećaj nelagodnosti u gastrointestinalnom traktu (osećaj pritiska u abdomenu, osećaj

nadutosti), dijareja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: hiperhidroza.

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema:

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. dispneja, bronhospazam, zviždanje u grudima, angioneurotski edem) i anafilaksa.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Često: umor

Povremeno: simptomi obustave leka

Apstinencijalni simptomi, slični onima nakon obustave opioida, mogu biti: agitacija, anksioznost, nervoza, nesаница, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji se 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

Pacijente treba informisati o znacima i simptomima predoziranja, takođe potrebno je upoznati porodicu i prijatelje sa navedenim znakovima i simptomima kako bi mogli hitno da zatraže medicinsku pomoć u slučaju da se pojave.

Simptomi

Nakon intoksikacije tramadolom, u načelu se mogu očekivati simptomi koji su slični simptomima nakon trovanja drugim analgeticima (opioidima) koji deluju na CNS, kao što su: mioza, povraćanje,

kardiovaskularni kolaps, poremećaji svesti do kome, konvulzije i respiratorna depresija do zastoja disanja. Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Terapija

Sprovode se opšte terapijske mere. Treba osigurati prohodnost disajnih puteva (aspiracija!), održavati respiraciju i cirkulaciju u skladu sa simptomima. Antidot kod depresije disanja 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 gastrolavažom 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 elimiše iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga, tretman akutne intoksikacije tramadolom putem hemodijalize i hemofiltracije nije pogodan 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 većim afinitetom za μ receptore. Ostali mehanizmi koji doprinose analgetičkom delovanju su inhibicija ponovnog preuzimanja noradrenalina u neuronu, kao i pojačano oslobađanje serotoninina.

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

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama ispitivan je učinak enteralne i parenteralne primene tramadola na više od 2000 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od novorođenčadi do 17 godina. Indikacije za terapiju bola, koje su ispitivane u ovim studijama, uključivale su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon hirurškog vađenja zuba, usled fraktura, opekotina i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja verovatno zahtevaju terapiju analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je delotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višestrukih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno) te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Sprovedena ispitivanja su potvrdila delotvornost tramadola. Bezbednosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata starijih od 1 godine (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 bioraspodivnosti su 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 vezivanja za tkiva ($V_{d,\beta}=203 \pm 40L$). Vezivanje za proteine plazme je oko 20%.

Nakon primene tableta tramadola sa produženim oslobađanjem od 100 mg, maksimalne koncentracije u plazmi $C_{max}=141\pm 40$ nanograma/mL se postiže nakon 4,9h.

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

Poluvreme eliminacije tramadola ($t_{1/2\beta}$) iznosi oko 6 h 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-demetilovanih proizvoda sa glukuronskom kiselinom. Samo je O-desmetiltramadol farmakološki aktivan. Postoje značajne interindividualne kvantitativne razlike između drugih metabolita. Do sada je izolovano 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 tipa 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 malo 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

Primećeno je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primene pojedinačne i višekratne doze kod ispitanika od 1 do 16 godine starosti slične kao kod odraslih kad se doza prilagodi prema telesnoj masi, ali sa većom interindividualnom varijabilnošću kod dece od 8 godina i mlađe. Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola ispitivana je kod dece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti okarakterisana. Podaci iz ispitivanja koja uključuju ovu starosnu grupu navode da se stopa formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava kod novorođenčadi i pretpostavlja se da su nivoi aktivnosti CYP2D6 zabeleženi kod odraslih, kod dece dostižu oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sistem glukuronidacije i renalne funkcije dovode do spore eliminacije i akumulacije O-desmetiltramadola kod dece mlađe od 1 godine.

5.3. Preklinički 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 promene nastale primenom leka. Manifestacije na nivou CNS-a nastupile su samo nakon velikih doza, koje su bile značajno veće od terapijskog opsega i obuhvatale su: nemir, salivaciju, konvulzije i redukciju u porastu telesne mase. 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 primene viših 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 višim 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 ne-mutagena 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 zavisano, nesignifikantni porast u dozama od 15 mg/kg i višim) i porast učestalosti tumora pluća kod ženki u svim doznim grupama (značajan, ali nije dozno zavisano).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

TramaFort, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jezgro tablete:

hipromeloza 15000;
celuloza, mikrokristalna;
povidon;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;

Film (obloga) tablete:

makrogol 6000;
hipromeloza 5;
titan-dioksid (E 171);
talk;
poliakrilatna, disperzija 30%.

TramaFort, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jezgro tablete:

hipromeloza 15000;
celuloza, mikrokristalna;
povidon;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;

Film (obloga) tablete:
makrogol 6000;
hipromeloza 5;
titan-dioksid (E 171);
talk;
poliakrilatna disperzija 30 %;
boja Tartrazine lake powder (E 102).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

TramaFort, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera (ukupno 20 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

TramaFort, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera (ukupno 20 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD, Batajnički drum 5A, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

TramaFort, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02658-21-001

TramaFort, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02659-21-001

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

Datum prve dozvole:

TramaFort, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 20.05.2009.

TramaFort, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 20.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole:

TramaFort, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 04.07.2022.

TramaFort, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 04.07.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2022.