

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lumidol retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Lumidol retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lumidol retard 100 mg tablete: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 100 mg tramadolklorida.  
Lumidol retard 200 mg tablete: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 200 mg tramadolklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Lumidol retard 200 mg tablete sadrže 13,00 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Lumidol retard 100 mg tableta je ružičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 10,5 mm.

Lumidol retard 200 mg tableta je bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 10,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Tramadol se primjenjuje u liječenju umjereno jake do jake boli u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje tramadola treba prilagoditi individualnoj osjetljivosti bolesnika te jačini bolova. Uobičajeno se liječenje provodi s najnižom učinkovitom dozom.

**Dnevna doza od 400 mg tramadola općenito se ne smije prekoračiti osim u posebnim kliničkim okolnostima.**

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

*Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina*

Uobičajena početna doza iznosi 50-100 mg tramadola dva puta na dan (ujutro i navečer). Ako ta doza nije dostatna, doza se može postupno povećavati do 150 mg ili 200 mg tramadola dva puta na dan (vidjeti dio 5.1.).

Ako optimalno doziranje tramadola nije moguće postići Lumidol retard 100 i 200 mg tabletama s produljenim oslobađanjem, mogu se primijeniti drugi oblici i jačine tramadola dostupni na tržištu.

#### *Pedijatrijska populacija*

Primjena tramadol tableta ne preporučuje se u djece mlađe od 12 godina.

#### *Starije osobe*

U starijih osoba (do 75 godina) obično nije potrebno prilagođavati dozu, osim u slučaju oštećenja funkcije jetre ili bubrega.

U osoba starijih od 75 godina poluvijek eliminacije se može produljiti. Zbog toga se, ako je potrebno, može povećati razmak između doza, sukladno potrebama bolesnika.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega*

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega eliminacija tramadola je produljena. U tih je bolesnika potrebno pažljivo razmotriti povećanje razmaka između doza u skladu s potrebama bolesnika.

Tramadol se ne smije davati bolesnicima s teškom bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom.

#### Trajanje primjene

Ovaj lijek se ne smije davati dulje nego što je potrebno. Ako je zbog prirode i težine bolesti potrebno dugotrajno liječenje boli, tada se bolesnika mora redovito i pažljivo pratiti u kratkim vremenskim razmacima (prema potrebi uz prekide liječenja) kako bi se utvrdilo je li potrebno daljnje liječenje te u kojim dozama.

#### Način primjene

Tablete su namijenjene za primjenu kroz usta.

Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati, već se uzimaju cijele s dosta tekućine. Hrana ne utječe na apsorpciju tramadola, stoga se tableta može uzeti neovisno o obroku.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- stanja akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima
- u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminoooksidaze (MAO-inhibitori) ili unutar 14 dana od prestanka njihovog uzimanja (vidjeti dio 4.5.)
- u bolesnika s epilepsijom koja nije adekvatno kontrolirana terapijom
- u liječenju sindroma uzimanja nakon prestanka uzimanja narkotika.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Tramadol se smije primjenjivati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, bolesnika s ozljedama glave, u stanju šoka, s reduciranim stanjem svijesti nepoznate etiologije, s poremećajem respiratornog centra ili funkcije te s povišenim intrakranijalnim tlakom.

U bolesnika osjetljivih na opijate, tramadol se smije primjenjivati samo uz oprez.

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s depresijom disanja ili ako se istodobno primjenjuju depresori središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5.) ili ako je značajno prekoračena maksimalno preporučena

doza (vidjeti dio 4.9.) budući da se u tim situacijama ne može isključiti mogućnost pojave respiratorne depresije.

Konvulzije su bile zabilježene i kod terapijskih doza, a rizik se može povećati kod prekoračenja gornje granice preporučene dnevne doze (400 mg). U bolesnika koji istodobno uzimaju tramadol i lijekove koji snižavaju prag za pojavu konvulzija, rizik od pojave konvulzija je povećan (vidjeti dio 4.5.). Bolesnici s epilepsijom ili oni koji su skloni pojavi konvulzija, smiju se liječiti tramadolom samo iznimno kada za to postoje opravdani razlozi.

Može se razviti tolerancija, psihička i fizička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. U bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili ovisnosti, liječenje tramadolom smije se provoditi samo u kraćim razdobljima i pod strogim medicinskim nadzorom.

Tramadol nije prikladna zamjena u liječenju ovisnosti o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može suprimirati simptome ustezanja od morfina.

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

#### *Poremećaji disanja povezani sa spavanjem*

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

#### *Rizik od istodobne primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi*

Istodobna primjena lijeka LUMIDOL i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih se rizika istodobno propisivanje s takvim sedativima mora ograničiti na bolesnike kod kojih alternativni načini liječenja nisu mogući. Ako je donesena odluka o propisivanju lijeka LUMIDOL istodobno sa sedativima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza, a trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće.

Bolesnike se mora pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu strogo se preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

#### *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 propisivanih 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:

<b>Populacija</b>	<b>Prevalencija %</b>
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%

#### *Adrenalna insuficijencija*

Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je potrebno praćenje bolesnika i nadomjesna terapija glukokortikoidima. Simptomi akutne ili kronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni tlak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

#### *Serotoninski sindrom*

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim agensima ili tramadol kao monoterapiju (vidjeti dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim agensima, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno prilikom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotonergičkim lijekovima obično dovodi do brzog poboljšanja stanja.

#### *Postoperativna primjena u djece*

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

#### *Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom*

Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Lumidol retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže laktozu.

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

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

U bolesnika liječenih MAO-inhibitorima tijekom 14 dana prije primjene opioida petidina zabilježene su po život opasne interakcije s učinkom na središnji živčani sustav, dišni i kardiovaskularni sustav. Pojava tih interakcija s MAO-inhibitorima ne može se isključiti niti tijekom liječenja tramadolom.

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

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja pokazali su da istodobnim ili prethodnim uzimanjem cimetidina (enzimskog inhibitora) nisu vjerojatne klinički značajne interakcije. Istodobno ili prethodno uzimanje karbamazepina (koji inducira enzime) može umanjiti analgetski učinak tramadola i skratiti trajanje njegovog učinka.

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

Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog unosa serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibitori MAO (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može prouzročiti serotoninski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

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

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene tramadola i kumarinskih antikoagulansa (npr. varfarina) obzirom da su u nekih bolesnika prijavljeni slučajevi povećanog INR s klinički značajnim krvarenjem i ekhimozama.

Druge djelatne tvari koje inhibiraju enzime CYP3A4 (npr. ketokonazol, eritromicin) mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i aktivnog O-demetiliranog metabolita. Kliničko značenje te interakcije nije poznato (vidjeti dio 4.8.).

U ograničenom broju ispitivanja pre- i postoperativna primjena antiemetika ondansetrona, antagonista receptora 5-HT<sub>3</sub>, povećala je potrebu za primjenom tramadola u liječenju postoperativne boli.

#### *Sedativi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi*

Istodobna primjena opioida sa sedativima, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4.).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

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

Tramadol primijenjen prije ili tijekom poroda ne utječe na kontraktilnost uterusa. U novorođenčadi može izazvati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajna primjena tramadola tijekom trudnoće može dovesti do simptoma ustezanja u novorođenčeta.

### Dojenje

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

### Plodnost

Post-marketing praćenje ne ukazuje da tramadol utječe na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju djelovanje tramadola na plodnost.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Čak i kada se uzima prema preporuci, tramadol može izazvati somnolenciju i omaglicu te stoga usporiti reakcije vozača i radnika koji upravljaju strojevima. To se osobito odnosi na uzimanje tramadola zajedno s alkoholom ili drugim psihotropnim supstancama.

## **4.8. Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

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

Za prikaz učestalosti nuspojave korištena je sljedeća klasifikacija:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

*Rijetko*: promjene apetita.

*Nepoznato*: hipoglikemija.

### ***Psihijatrijski poremećaji***

*Rijetko*: halucinacije, konfuzija, poremećaj spavanja, anksioznost i noćne more, delirij.

Psihičke nuspojave koje mogu nastupiti nakon primjene tramadola variraju po intenzitetu i naravi od bolesnika do bolesnika, što ovisi o osobnosti bolesnika i o trajanju liječenja. One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično veselo raspoloženje, povremeno agitaciju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost) te promjene kognitivnih i osjetilnih sposobnosti (npr. promjene u shvaćanju i prepoznavanju što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Moguć je razvoj ovisnosti.

Simptomi apstinencijskih reakcija, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, nesаница, hiperkineza, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, koji su zabilježeni u vrlo rijetkim slučajevima prilikom prekida uzimanja tramadola, uključuju napade panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, šum u uhu te neuobičajene SŽS simptome (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

### ***Poremećaji živčanog sustava***

*Vrlo često*: omaglica.

*Često*: glavobolja, somnolencija.

*Rijetko*: parestezije, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne kontrakcije mišića, poremećaji koordinacije, sinkope, poremećaji govora.

*Nepoznato*: serotoniniski sindrom.

Epileptiformne konvulzije pojavljuju se uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobne primjene lijekova koji mogu sniziti prag za nastanak konvulzija (vidjeti dio 4.4. i 4.5.).

**Poremećaji oka**

*Rijetko*: mioza, midrijaza, zamagljen vid.

**Srčani poremećaji**

*Manje često*: palpitacija, tahikardija. Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim opterećenjem.

*Rijetko*: bradikardija.

**Pretrage**

*Rijetko*: povišenje krvnog tlaka.

**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 opterećenjem.

**Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja**

*Rijetko*: respiratorna depresija, dispneja

*Nepoznato*: štucavica.

Ako su preporučene doze znatno prekoračene i ako se istodobno primjenjuju i drugi depresori središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5.), može doći do depresije disanja.

**Poremećaji probavnog sustava**

*Vrlo često*: mučnina.

*Često*: povraćanje, konstipacija, suha usta.

*Manje često*: nagon na povraćanje, probavne smetnje (osjećaj pritiska u želucu, nadutost), proljev.

**Poremećaji jetre i žuč**

*Vrlo rijetko*: U nekoliko izoliranih slučajeva zabilježeno je povećanje vrijednosti jetrenih enzima, što je vremenski bilo povezano s terapijskom primjenom tramadola.

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Često*: hiperhidroza.

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

**Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva**

*Rijetko*: mišićna slabost.

**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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Kod predoziranja tramadolom mogu se očekivati simptomi slični onima koji nastaju pri predoziranju drugim analgeticima sa središnjim djelovanjem (opioidima).

Oni uglavnom uključuju miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije, depresiju disanja sve do respiratornog aresta.

Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

##### Liječenje predoziranja

Provode se opće mjere hitnog liječenja. Potrebno je održavati prohodnost dišnih puteva (aspiracija!), te održavati disanje i cirkulaciju, ovisno o simptomima. Želudac se mora isprazniti izazivanjem povraćanja (ako je bolesnik pri svijesti) ili ispiranjem želuca. U slučaju depresije disanja kao antidot se koristi nalokson. U ispitivanjima na životinjama nalokson nije pokazao djelovanje na konvulzije, pa se u slučaju nastanka konvulzija preporučuje intravenski primijeniti diazepam.

Tramadol se minimalno odstranjuje iz seruma postupkom hemodijalize ili hemofiltracije. Stoga liječenje akutne intoksikacije tramadolom samo hemodijalizom ili hemofiltracijom nije dostatno za detoksifikaciju.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, drugi opioidi; ATK oznaka: N02AX02

Tramadol je opioidni analgetik sa središnjim djelovanjem. On je neselektivni čisti agonist  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidnih receptora s većim afinitetom za  $\mu$  receptor. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovom analgetskom učinku su inhibicija ponovne pohrane noradrenalina i poticanje oslobađanja serotonina.

Tramadol također djeluje kao antitusik. Suprotno morfiju, analgetske doze tramadola u širokom rasponu ne djeluju kao depresori disanja i imaju slabije djelovanje na motilitet probavnog sustava. Učinak na kardiovaskularni sustav obično je slab. Jačina učinka tramadola u odnosu na morfij je jedna desetina do jedne šestine učinka morfija.

##### 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, uključivale su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

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

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



## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Tramadol se brzo i gotovo potpuno apsorbira iz probavnog sustava nakon oralne primjene (više od 90%). Srednja apsolutna bioraspodijeljenost tramadola iznosi približno 70%, neovisno o uzimanju hrane. Razlika između apsorbiranog i nemetaboliziranog tramadola vjerojatno postoji zbog niskog učinka prvog prolaza. Nakon oralne primjene učinak prvog prolaza je maksimalno 30%.

### Distribucija

Za bjelančevine plazme veže se oko 20% tramadola.

Tramadol ima visoki afinitet za tkiva ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l).

Nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem od 100 mg vršna koncentracija lijeka u plazmi postiže se nakon 4,9 sati i iznosi  $C_{max} = 141 \pm 40$  ng/ml. Nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem od 200 mg ta je koncentracija  $260 \pm 62$  ng/ml i postiže se nakon 4,8 sati.

Tramadol prolazi krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Vrlo male količine tramadola i njegovog O-desmetil metabolita nalaze se u majčinom mlijeku (0,1% i 0,02% od primijenjene doze).

### Biotransformacija

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira putem N- i O-demetilacije te konjugacije O-demetiliranih spojeva s glukuronskom kiselinom. Samo O-desmetiltramadol je farmakološki aktivan. Postoje značajne interindividualne razlike u količini drugih metabolita. Do sada je nađeno 11 metabolita u urinu. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je O-desmetiltramadol aktivniji od nepromijenjenog lijeka 2 do 4 puta. Njegov poluvijek u plazmi (u 6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 h (raspon 5,4-9,6 h) i sličan je onom tramadola.

Inhibicija jednog ili oba tipa enzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

### Eliminacija

Poluvijek eliminacije je oko 6 h, neovisno o putu primjene. U bolesnika iznad 75 godina može biti produljen za otprilike 1,4 puta.

Tramadol i njegovi metaboliti se gotovo u potpunosti izlučuju urinom. Kumulativna urinarna ekskrecija je 90% od ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučaju oslabljene jetrene i bubrežne funkcije, poluvijek eliminacije može biti produljen. U bolesnika s cirozom jetre, poluvijek eliminacije je  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) i  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol), a u ekstremnom slučaju 22,3 h i 36 h. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $< 5$  ml/min) vrijednosti su bile  $11 \pm 3,2$  h i  $16,9 \pm 3$  h, a u ekstremnom slučaju 19,5 h i 43,2 h za tramadol i O-desmetiltramadol.

### Linearnost/nelinearnost

Unutar terapijskih doza farmakokinetika tramadola je linearna.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

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

### Pedijatrijska populacija

Opaženo je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne i višekratne doze kod ispitanika od 1 do 16 godine starosti općenito slične kao kod odraslih kad se doza prilagodi po tjelesnoj 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

Kod oralne i parenteralne primjene ponovljenih doza tramadola, tijekom 6 – 26 tjedana u štakora i pasa, te oralne primjene tijekom 12 mjeseci u pasa, hematološka, kliničko-kemijska i histološka istraživanja nisu našla dokaze promjena koje bi se mogle povezati s tramadolom. Nakon velikih doza, znatno iznad terapijskog raspona, manifestirale su se promjene vezane za središnji živčani sustav: nemir, salivacija, konvulzije i smanjen prirast tjelesne mase. Štakori su tolerirali oralne doze od 20 mg/kg, a psi od 10 mg/kg tjelesne mase, dok su pri rektalnoj primjeni psi tolerirali 20 mg/kg tjelesne mase, sve bez ikakvih reakcija.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan pa naviše uzrokovale toksične učinke u ženki, te povećale smrtnost mladunaca. Usporen razvoj potomstva pokazao se u obliku poremećaja okoštavanja, kao i odgođenog otvaranja očiju i vaginalnog otvora. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka. Nakon velikih doza (od 50 mg/kg/dan, pa naviše), u ženki je zabilježena smanjena plodnost. U ženki kunića uočeni su toksični učinci kod doza tramadola od 125 mg/kg tjelesne mase pa naviše, dok su kod potomstva uočene anomalije kostura.

U nekim *in vitro* ispitivanjima, bilo je dokaza o mutagenom učinku, dok *in vivo* ispitivanja nisu ukazala na takve učinke. Prema dosadašnjim saznanjima, tramadol se može svrstati u nemutagene supstance.

Ispitivanja karcinogenog potencijala tramadol hidroklorida obavljena su na štakorima i miševima. U štakora nije bilo dokaza o porastu broja tumora koji bi bio vezan za tramadol. U studijama s miševima došlo je do povećane učestalosti adenoma jetrenih stanica u muških životinja (nesignifikantni porast, ovisno o dozi, od 15 mg/kg pa naviše), kao i do porasta broja plućnih tumora u ženki, kod svih doznih skupina (značajno, ali neovisno o dozi).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Lumidol retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tabletna jezgra:

celuloza, mikrokristalična

hipromeloza

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Film ovojnica:

talk

makrogol

titanijev dioksid (E171)

hipromeloza

poliakrilat, 30 postotna raspršina

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

**Lumidol retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem**

Tabletna jezgra:

celuloza, mikrokristalična

laktoza hidrat

hipromeloza

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

talk

magnezijev stearat

Film ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza

makrogol

titanijev dioksid (E171)

triacetin

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

Lumidol retard 100 mg tablete: 3 godine.

Lumidol retard 200 mg tablete: 3 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lumidol retard 100 mg tablete: lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lumidol retard 200 mg tablete: čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Lumidol retard 100 mg tablete: 30 (3x10) i 50 (5x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

Lumidol retard 200 mg tablete: 30 (2 x 15) tableta u PVC/Al blisteru.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48000 Koprivnica

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lumidol retard 100 mg tablete: HR-H-864156880

Lumidol retard 200 mg tablete: HR-H-947867682

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Lumidol retard 100 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 08. srpanj 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. srpanj 2016.

Lumidol retard 200 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 26. studeni 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. srpanj 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. travnja 2022.