

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

▲ Tramadol Krka 50 mg kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 50 mg tramadola.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

kapsula, tvrda

Kapsule bijelog tijela s plavom kapicom, punjene bijelim prahom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerene do jake boli.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza treba biti prilagođena intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Za analgeziju općenito treba izabrati najnižu djelotvornu dozu. Dnevna doza od 400 mg aktivne supstance ne smije se premašiti, osim u posebnim kliničkim okolnostima (npr. bol kod karcinoma i jake postoperativne boli).

Osim ako je drugačije propisano, Tramadol Krka kapsule treba primjenjivati kako slijedi:

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Oblik doze	Pojedinačna doza	Najveća dnevna doza
Tramadol Krka kapsule	50 do 100 mg	400 mg
	svakih 4 do 6 sati	(do 8 tvrdih kapsula)
	(1 do 2 tvrde kapsule)	
	(vidjeti dio 5.1)	

Ako bol nije dovoljno popustila nakon primjene pojedinačne doze od 50 mg tramadol hidroklorida kroz 30 do 60 minuta, može se uzeti druga pojedinačna doza od 50 mg. Ako se čini da kod jakih bolova postoji potreba za većom dozom, kao početna doza može se dati veća pojedinačna doza Tramadol Krka kapsula (100 mg tramadol hidroklorida).

U zavisnosti od inteziteta boli, efekti traju 4-8 sati. Za tretman jake postoperativne boli mogu biti potrebne čak i više doze za analgeziju u ranom postoperativnom periodu.

Zahtjevi preko 24 sata generalno nisu viši nego prilikom normalne primjene.

Djeca

Tramadol Krka kapsule nisu prikladne za djecu mlađu od 12 godina.

Stariji bolesnici

Prilagođavanje doze obično nije potrebno kod bolesnika starijih od 75 godina bez klinički očigledne jetrene ili bubrežne insuficijencije. Kod starijih bolesnika iznad 75 godina, eliminacija lijeka može biti produžena. Stoga, ako je potrebno, interval doziranja može biti produžen sukladno potrebama bolesnika.

Odobreno
ALMBIH
11.12.2024.

Bubrežna insuficijencija/dijaliza i narušena funkcija jetre

Eliminacija tramadola je usporena kod bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom. Produžavanje intervala doziranja kod tih bolesnika treba razmotriti u skladu s bolesnikovim potrebama.

Bilješka

Preporučene doze su samo indikativne. Za terapiju hronične boli, Tramadol Krka kapsule, tvrde se trebaju primjenjivati prema fiksnom rasporedu.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Kapsule treba progutati cijele, , bez dijeljenja ili žvakanja, s dovoljnom količinom tekućine, bez obzira na hranu.

Trajanje liječenja

Tramadol Krka kapsule ne treba nikad uzimati duže nego što je za liječenje zaista potrebno. Ako se produženo liječenje boli Tramadol Krka kapsulama smatra neophodnim zbog prirode i ozbiljnosti bolesti, tada treba pažljivo i redovito provjeravati (ako je potrebno uz prekide liječenja) je li liječenje još uvijek potrebno i u kojem obimu.

4.3. Kontraindikacije

Tramadol Krka kapsule se ne smiju primjenjivati

- kod preosjetljivosti na tramadol ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- kod akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima.
- kod bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO) i unutar 14 dana od prestanka njihovog uzimanja (vidjeti dio 4.5).
- kod bolesnika s epilepsijom koja liječenjem nije zadovoljavajuće kontrolirana.
- kao zamjena za narkotike.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tramadol Krka kapsule mogu se primijeniti samo s posebnim oprezom kod bolesnika ovisnih o opioidima, kod bolesnika s povredom glave, u stanju šoka, u promijenjenom stanju svijesti iz nepoznatih razloga, s teškoćama koje zahvaćaju respiratorne centre ili respiratornu funkciju te s povećanim intrakranijalnim pritiskom.

Lijek treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji su osjetljivi na opijate.

Kod bolesnika s respiratornom depresijom te kod bolesnika koji istovremeno primaju CNS depresore (vidjeti dio 4.5) ili kad je najveća dnevna doza značajno premašena (vidjeti dio 4.9), potreban je oprez tokom liječenja, budući da se u tim okolnostima ne može isključiti mogućnost respiratorne depresije.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, potencijalno po život opasno stanje, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim lijekovima ili samo tramadol (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 4.9).

Ako je istovremeno liječenje drugim serotoninergičkim lijekovima klinički opravdano, savjetuje se pažljivo promatranje bolesnika, osobito tokom početka liječenja i povećanja doze.

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

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma. Prekid uzimanja serotonergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane s spavanjem, uključujući središnju apneju tokom spavanja (CSA) i hipoksemiju povezanu s spavanjem. Uporaba opioida povećava rizik od CSA na način ovisan o dozi. U bolesnika koji imaju CSA, razmislite o smanjenju ukupne doze opioida.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu povremeno uzrokovati reverzibilnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde koja

zahtijeva praćenje i glukokortikoidnu nadomjesnu terapiju. Simptomi akutne ili kronične insuficijencije nadbubrežne žlijezde mogu uključivati npr. jaki bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje, nizak krvni tlak, ekstremni umor, smanjeni apetit i gubitak težine.

Kod bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama prijavljene su konvulzije. Povećani rizik može biti povezan s primjenom doza koje premašuju preporučenu dnevnu dozu (400 mg). Tramadol može povećati rizik za konvulzije ako se kombinira s drugim lijekovima koji snižuju prag za konvulzije (vidjeti dio 4.5). Bolesnike s epilepsijom u anamnezi i one koji su skloni konvulzijama treba liječiti tramadolom samo u iznimnim okolnostima.

Istovremena primjena tramadola i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba rezervirati za bolesnike kod kojih nisu moguće druge opcije liječenja. Ukoliko se donese odluka o istodobnom propisivanju tramadola i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu djelotvornu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće.

Bolesnike treba brižljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, strogo se preporučuje informiranje pacijenata i njihovih skrbnika da budu svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Metabolizam putem CYP2D6

Tramadol se metabolizira pomoću enzima CYP2D6. Ako bolesnik pokazuje deficit ili potpuno odsustvo ovog enzima, možda se neće postignuti odgovarajući analgetski učinak. Procjene pokazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovaj deficit. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti postoji čak i kod uobičajeno propisanih doza.

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 vrlo rijetko biti smrtonosne. Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afričko/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% to 2%

Postoperativna primjena kod djece

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola kod 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 u primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli kod djece udružen sa brižnim praćenjem simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Ne preporučuje se davanje tramadola djeci kod koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežni kirurški zahvati. Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

U slučaju produžene primjene bolesnici mogu razviti toleranciju te psihičku i fizičku ovisnost. Kod bolesnika sklonih zloupotrebi lijeka ili ovisnosti o lijeku, liječenje Tramadol Krka kapsulama treba provoditi samo tokom kratkog vremena i pod strogim ljekarskim nadzorom.

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

Tramadol nije prikladan za primjenu kao zamjena kod bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opijatni agonist, tramadol ne može suprimirati sumptome ustezanja morfina.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tramadol Krka kapsule se ne smiju kombinirati s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika liječenih MAO inhibitorima u razmaku manjem od 14 dana od primjene opioida petidina, primijećene su za život opasne interakcije na centralni nervni sistem te na respiratornu i kardiovaskularnu funkciju.

Iste interakcije s MAO inhibitorima ne mogu se isključiti tokom liječenja Tramadol Krka kapsulama.

Istovremena primjena Tramadol Krka kapsula i drugih lijekova koji djeluju centralno depresorno, uključujući alkohol, može pojačati učinke na CNS (vidjeti dio 4.8).

Istovremena primjena opioida i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnog depresornog učinka na CNS. Doza i trajanje istovremene primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Rezultati do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja su pokazali da je mala vjerojatnost pojave klinički značajnih interakcija kod istovremene ili prethodne primjene cimetidina (inhibitor enzima). Simultana ili ranija primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgezijski efekat i skratiti vrijeme djelovanja.

Tramadol može inducirati konvulzije i povećati potencijal za selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), tricikličke antidepresive, antipsihotike i druge lijekove koji snižuju prag napada (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabiol) za izazivanje konvulzija.

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

Tokom istovremenog liječenja tramadolom i derivatima kumarina (npr. varfarin) potreban je oprez zbog izvještaja o povećanoj INR vrijednosti s obilnim krvarenjem i ekhimozama kod nekih bolesnika.

Druge aktivne supstance za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Nepoznata je klinička važnost tih interakcija (vidjeti dio 4.8).

U ograničenom broju ispitivanja, preoperativna i postoperativna primjena antiemetika ondansetrona koji je 5-HT₃ antagonist, povećava potrebu za primjenom tramadola kod bolesnika s postoperativnom boli.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su da tramadol u vrlo visokim dozama djeluje na razvoj organa, osifikaciju i neonatalnu smrtnost. Tramadol prolazi kroz placentu. Dostupni dokazi o sigurnosti tramadola kod humane trudnoće nisu dovoljni. Stoga se Tramadol Krka kapsule ne trebaju primjenjivati kod trudnih žena.

Tramadol, davan prije ili nakon porođaja, ne utiče na kontraktilnost maternice. Kod novorođene djece može izazvati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajna primjena tokom trudnoće može dovesti do neonatalnih simptoma ustezanja.

Dojenje

Približno 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju primjene peroralne dnevne doze do 400 mg kod majke neposredno nakon poroda, to odgovara srednjoj količini tramadola koju dijete proguta dojenjem, a što iznosi 3% doze prilagođene tjelesnoj težini majke. Zbog

toga se tramadol ne smije primjenjivati tokom dojenja ili se dojenje mora prekinuti za vrijeme liječenja tramadlom. Nakon primjene jedne doze tramadola, prekid dojenja uglavnom nije potreban.

Plodnost

Postmarketinška opažanja ne ukazuju na učinak tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak tramadola na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

▲-Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti i prilikom uzimanja takvog lijeka se zabranjuje upravljanje motornim vozilima i mašinama.

Čak i kad se uzima u skladu s uputstvima, Tramadol Krka kapsule mogu uzrokovati učinke kao što su pospanost i omaglica. Stoga mogu u tolikoj mjeri negativno djelovati na reakcije da je smanjena sigurnost vožnje ili upravljanje mašinama. Naročito se to odnosi na istovremeno uzimanje alkohola i drugih psihotropnih supstanci.

4.8. Nuspojave

Kod evaluacije nuspojava, učestalost je definirana kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$),
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)
Nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina i omaglica, obje se pojavljuju kod više od 10 % bolesnika.

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, hripanje, angioneurotski edem) i anafilaksa.

Srčani poremećaji

Manje često: učinci na kardiovaskularnu regulaciju (palpitacije, tahikardija). Ove nuspojave mogu se javiti naročito kod intravenozne primjene i kod bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

Rijetko: bradikardija.

Pretrage

Rijetko: povećanje krvnog pritiska.

Vaskularni poremećaji

Manje često: učinci na kardiovaskularnu regulaciju (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Ove nuspojave mogu se javiti naročito kod intravenozne primjene i kod bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: omaglica

Često: glavobolja, somnolencija

Rijetko: parestezija, tremor, nehotične mišićne kontrakcije, nenormalna koordinacija, sinkopa, poremećaji govora.

Konvulzije se pojavljuju većinom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istovremenog liječenja lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Nepoznato: Serotoninski sindrom

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: promjene apetita

Nepoznato: hipoglikemija

Psijijatrijski poremećaji

Rijetko: halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirij, anksioznost i noćne more.
Psihičke nuspojave mogu se javiti nakon primjene Tramadol Krka kapsula, a individualno variraju po intenzitetu i naravi (ovisno o osobnosti i trajanju liječenja). One uključuju promjene raspoloženja (obično se javi ushićenje, ponekad disforija), promjene u aktivnosti (obično potiskivana, ponekad povećana) i promjene u mogućnostima kognitivnog i osjetilnog opažanja (npr. ponašanje kod donošenja odluka, poremećaji percepcije).
Može se pojaviti ovisnost.
Mogu se pojaviti simptomi reakcija zbog ustezanja lijeka, slični onima koji se javljaju kod ustezanja opijata, a to su: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji su vrlo rijetko zabilježeni kod prekida uzimanja tramadola uključuju napade panike, jaku anksioznost, halucinacije, paresteziju, tinitus i neuobičajene simptome od strane CNS-a (npr. konfuzija, deluzija, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Poremećaji oka

Rijetko: mioza, zamagljen vid, midrijaza.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Rijetko: respiratorna depresija, dispneja.

Depresija disanja se može pojaviti ako su preporučene doze znatno premašene te ako se istovremeno daju supstance koji djeluju centralno depresorno (vidjeti dio 4.5). Prijavljeno je pogoršanje astme, premda nije ustanovljena uzročna veza.

Nepoznato: Štucanje

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo često: mučnina.

Često: povraćanje, zatvor, suha usta

Manje često: nagon na povraćanje, gastrointestinalne teškoće (npr. pritisak u želucu, nadutost), proljev

Hepatobilijarni poremećaji

Kod nekoliko izoliranih slučajeva prijavljeno je povećanje vrijednosti jetrenih enzima koje je bilo vremenski povezano s terapijskom primjenom tramadola.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: hiperhidroza.

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: motorička slabost.

Bubrežni i urinarni poremećaji

Rijetko: poremećaji mikcije (dizurija i urinarna retencija).

Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primjene

Često: umor.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

Odobreno
ALMBIH
11.12.2024.

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

U principu se kod intoksikacije tramadolom mogu očekivati simptomi slični kao kod centralno djelujućih analgetika (opioidi), što posebno uključuje miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do respiratornog aresta. Prijavljen je i serotoniniski sindrom.

Liječenje

Provode se opšte mjere prve pomoći. Potrebno je držati prohodnim respiratorni trakt (aspiracija!) te održavati respiraciju i cirkulaciju ovisno o simptomima. Antidot za respiratornu depresiju je nalokson. U ispitivanjima na životinjama, nalokson nije djelovao na konvulzije. U takvom slučaju, diazepam treba dati intravenozno.

U slučaju intoksikacije oralnim putem, gastrointestinalna dekontaminacija pomoću aktivnog ugljena ili želučanom lavažom preporučuje se samo unutar 2 sata nakon uzimanja tramadola. Gastrointestinalna dekontaminacija nakon tog vremena može biti korisna u slučaju intoksikacije s iznimno velikom količinom.

Tramadol se hemodijalizom ili hemofiltracijom minimalno izlučuje iz seruma. Iz tog razlog hemodijaliza ili hemofiltracija same za sebe nisu prikladne za liječenje akutnog otrovanja Tramadol Krka kapsulama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi opioidi

ATK oznaka: N02AX02: Analgetici

Tramadol je centralno djelujući opioidni analgetik. On je neselektivni čisti agonist μ (mi)-, δ (delta)- i κ (kappa)-opioidnih receptora, s većim afinitetom za μ -receptor. Drugi mehanizmi koji mogu doprinijeti njegovom analgetskom učinku su inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina i povećanje oslobađanja serotonina.

Tramadol ima antitusivni učinak. Nasuprot morfinu, analgetske doze tramadola u širokom rasponu ne pokazuju depresivni učinak na disanje. Također manje od morfina utiče na gastrointestinalni motilitet. Učinci na kardiovaskularni sistem su obično blagi. Jačina tramadola iznosi, kako se smatra, 1/10 (jedna desetina) do 1/6 (jedna šestina) jačine morfina.

Djeca i adolescenti

Učinci enteralne i parenteralne primjene tramadola istraživani su u kliničkim ispitivanjima kojima je obuhvaćeno više od 2000 pedijatrijskih bolesnika od novorođenačke dobi do 17 godina. Indikacije za liječenje boli koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon kirurškog zahvata (uglavnom abdominalnog), nakon kirurške ekstrakcije zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od najmanje 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 na dan (do maksimalne doze od 400 mg na dan) 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

Više od 90% tramadola se apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 70%, bez obzira na istovremeno uzimanje hrane. Do razlike između apsorbiranog i

nemetaboliziranog raspoloživog tramadola dolazi vjerojatno zbog malog učinka prvog prolaza. Učinak prvog prolaza nakon oralne primjene iznosi najviše 30%.

Nakon oralne primjene (100 mg tramadola) u tekućem obliku, izračunate vršne plazmatske koncentracije (C_{max}) nakon 1,2 sata iznose 309 ± 90 ng/ml, a nakon slične doze u čvrstom oralnom obliku, vršne plazmatske koncentracije (C_{max}) nakon 2 sata iznose 280 ± 49 ng/ml.

Tramadol ima veliki afinitet prema tkivima ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Vezanje na proteine u serumu iznosi oko 20%.

Tramadol prolazi kroz krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Vrlo mala količina supstance i njezinog O-desmetil derivata nađeno je u majčinome mlijeku (0,1% i 0,02% s obzirom na primijenjenu dozu).

Inhibicija jednoga ili oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može uticati na plazmatsku koncentraciju tramadola i njegovog aktivnog metabolita.

Tramadol i njegovi metaboliti se skoro potpuno izlučuju preko bubrega. Kumulativno izlučivanje urinom iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ je otprilike 6 sati, neovisno o načinu primjene. Kod bolesnika starijih od 75 godina ono može biti produženo za faktor približno 1,4. U slučajevima narušene funkcije jetre i bubrega poluvrijeme života može biti blago produženo.

Kod bolesnika sa cirozom jetre ustanovljeno je poluvrijeme eliminacije od $13,3 + 4,9$ sati te u ekstremnom slučaju 22,3 sata (tramadol) i $18,5 + 9,4$ sati te u ekstremnom slučaju 36 sati (O-desmetiltramadol). Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <5 ml/min), vrijednosti su iznosile $11 + 3,2$ sata za tramadol (u ekstremnom slučaju 19,5 sata) i $16,9 + 3$ sata za O-desmetiltramadol (u ekstremnom slučaju 43,2 sata).

Kod ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Samo je O-desmetiltramadol farmakološki aktivan. Interindividualne kvantitativne razlike postoje između ostalih metabolita. Do sada je jedanaest metabolita nađeno u mokraći. Ispitivanja na životinjama su pokazala da je O-desmetiltramadol potentniji od matične tvari za 2 - 4 puta. Njegovo poluvrijeme $t_{1/2,\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 sati (raspon 5,4 - 9,6 sati) i približno je kao ono od tramadola.

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doza.

Odnos između serumskih koncentracija i analgetskog učinka je ovisan o dozi, međutim, u izoliranim slučajevima značajno varira. Serumskaa koncentracija od 100 - 300 ng/ml je obično djelotvorna.

Djeca i adolescenti

Ustanovljeno je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne i višekratne doze kod ispitanika u dobi od 1 do 16 godina općenito slične kao kod odraslih kada se doza prilagodi prema tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću kod djece u dobi od 8 godina i manje.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana kod djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti okarakterizirana. Izvještaji iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se omjer formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava kod novorođenčadi te se pretpostavlja da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena kod odraslih dostiže kod djece u dobi od približno 1 godine. Nadalje, nezreli sustavi glukuronidacije i nezrela renalna funkcija mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola kod djece mlađe od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primjene tramadola tokom 6 - 26 sedmica štakorima i psima te oralne primjene tokom 12 mjeseci psima, hematološke, kliničko-hemijske i histološke pretrage nisu dokazale bilo kakve promjene povezane s lijekom. Manifestacije na centralnom nervnom sistemu koje su se pojavile samo nakon visokih doza, znatno iznad terapijskog raspona su: nemir, salivacija, konvulzije i smanjeni prirast težine. Štakori podnose oralne doze od 20 mg/kg, psi od 10 mg/kg tjelesne težine, a psi i rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine bez ikakvih reakcija.

Kod štakora doza tramadola od 50 mg/kg/dan naviše uzrokuje toksične učinke na ženama te povećanu neonatalnu smrtnost. Zaostajanje kod potomaka pojavilo se u obliku poremećaja osifikacije te kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Plodnost mužjaka i ženki nije bila narušena. Nakon većih doza (od

50 mg/kg/dan naviše), ženke pokazuju smanjenu stopu trudnoće. Na ženkama kunića pojavili su se toksični učinci kod doza od 125 mg/kg naviše te koštane anomalije kod potomaka.

U nekim in-vitro testnim sistemima dokazani su mutageni učinci. In-vivo ispitivanja ne pokazuju takve učinke. Prema dosadašnjim saznanjima, tramadol može biti klasificiran kao nemutagen.

Ispitivanja tumorogenog potencijala tramadol hidrohlorida provedena su na štakorima i miševima. Studija na štakorima nije dokazala bilo kakav porast učestalosti tumora koji bi bio povezan s tramadolom. U studiji na miševima primijećena je povećana incidencija adenoma jetrenih stanica kod mužjaka (o dozi ovisno, nesignifikantno povećanje počevši od 15 mg/kg naviše) i povećanje broja plućnih tumora kod ženki u svim doznim skupinama (signifikantno, ali neovisno o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra kapsule:

celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrste A
talk
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E171)
boja Indigo Carmine (E132)
želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Blister (Al-folija, PVC-folija): 20 tvrdih kapsula (2 blistera po 10 kapsula), u kutiji.

6.6. Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Krka Farma d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-5041/20 od 07.06.2021.

Odobreno
ALMBIH
11.12.2024.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 11.12.2024.

**Odobreno
ALMBIH
11.12.2024.**