

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Awardix 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg tramadolklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Tijelo kapsule je bijele, a kapica plave boje. Kapsule su napunjene bijelim ili gotovo bijelim prahom. Veličina kapsule je br: 4. Duljina napunjenih kapsula je 14-15 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje srednje do jake boli u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Općenito treba odabrati najnižu učinkovitu dozu koja otklanja bol. Ukupna dnevna doza od 400 mg djelatne tvari ne smije se premašiti, osim u posebnim okolnostima.

Ako nije drugačije propisano, Awardix se primjenjuje na sljedeći način:

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji

Oblik doziranja	Jednokratna doza	Ukupna dnevna doza
Awardix	50-100 mg svakih 4 do 6 sati (1 do 2 tvrde kapsule) (vidjeti dio 5.1)	400 mg (do 8 tvrdih kapsula)

Ako bol ne popusti i ne postigne se zadovoljavajući učinak 30-60 minuta nakon jednokratne doze od 50 mg tramadolklorida, može se dati druga jednokratna doza od 50 mg.

Ako u slučaju jake boli postoji vjerojatnost da će biti potrebna veća doza, veća se jednokratna doza Awardixa (100 mg tramadolklorida) može dati kao početna doza.

Akutna bol: Obično je potrebna početna doza od 100 mg. Nakon toga se primjenjuju doze od 50 mg ili 100 mg u vremenskim razmacima od 4 do 6 sati, a trajanje liječenja se mora prilagoditi prema kliničkoj potrebi.

H A L M E D
26 - 07 - 2022
O D O B R E N O

Bol povezana s kroničnim stanjima: Savjetuje se početna doza od 50 mg tramadola, a nakon toga titrirati ovisno o jačini boli. Potrebu za nastavkom liječenja treba procijeniti u redovitim intervalima jer su zabilježeni simptomi ustezanja i ovisnost (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Awardix kapsule nisu namijenjene za djecu mlađu od 12 godina.

Starije osobe

Prilagodba doze obično nije potrebna u bolesnika u dobi do 75 godina u kojih se klinički ne manifestira jetrena ili bubrežna insuficijencija. U bolesnika starijih od 75 godina eliminacija se može produljiti. Zbog toga se, ako je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

Insuficijencija bubrega/dijaliza i jetrena insuficijencija

U bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom, eliminacija tramadola je produljena. U ovih bolesnika treba pažljivo razmotriti povećanje intervala doziranja prema potrebama bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule treba progutati cijele, bez lomljenja ili žvakanja, s dosta tekućine, s hranom ili bez nje.

Trajanje liječenja

Awardix se ni pod kojim okolnostima ne smije primjenjivati dulje nego što je potrebno. Ako je zbog prirode i težine bolesti potrebno dugotrajno liječenje lijekom Awardix, potrebno je provoditi pažljivo i redovito praćenje (ako je potrebno s pauzama u liječenju) kako bi se utvrdilo je li daljnje liječenje potrebno i u kojoj mjeri.

4.3 Kontraindikacije

Awardix je kontraindiciran:

- Kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Kod akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima, ili drugim psihotropnim lijekovima.
- U bolesnika koji primaju MAO inhibitore ili u onih koji su ih uzimali unutar zadnjih 14 dana (vidjeti dio 4.5).
- U bolesnika u kojih se epilepsija ne kontrolira odgovarajućom terapijom.
- Za primjenu u liječenju sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Awardix se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opijatima, u bolesnika s povredom glave, u šoku, sa smanjenom svijesti nepoznata uzroka, poremećajima centra za disanje ili funkcije disanja te u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

U bolesnika koji su osjetljivi na opijate, lijek se može upotrebljavati samo uz poseban oprez.

Zabilježene su konvulzije u bolesnika koji su uzimali preporučene doze tramadola. Rizik je veći ako doza tramadola premaši maksimalnu dnevnu dozu (400 mg). Dodatno, tramadol može povećati rizik od napadaja u bolesnika koji uzimaju tramadol istodobno s lijekovima koji snižavaju prag napadaja (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s epilepsijom ili oni skloni napadajima smiju biti liječeni tramadolom samo u iznimnim situacijama.

U bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji u isto vrijeme uzimaju lijekove koji imaju centralno depresivno djelovanje (vidjeti dio 4.5), ili ako je preporučena doza značajno prekoračena (vidjeti dio 4.9), liječenje se mora provoditi uz oprez budući se u tim uvjetima ne može isključiti

respiratorna depresija.

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.

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.

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.

Može se razviti tolerancija, fizička i psihička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. Liječenje tramadolom u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili stvaranju ovisnosti treba izbjegavati i koristiti ga samo pod strogom medicinskom kontrolom u kratkim intervalima.

Tramadol nije prikladan za zamjensku terapiju ovisnosti o opioidima. Ne ublažava simptome ustezanja morfinske ovisnosti, iako je opioidni agonist.

Istodobna primjena tramadola i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju tramadola istodobno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

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

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

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:

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 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.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

U bolesnika prethodno liječenih MAO inhibitorima i to u razdoblju od 14 dana prije primjene 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 lijekom Awardix.

Istodobna primjena lijeka Awardix i drugih lijekova koji djeluju depresorno na središnji živčani sustav (SZS), uključujući i alkohol, može pojačati depresorne učinke na SZS (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Rezultati dosad provedenih farmakokinetičkih ispitivanja pokazali su da je mala vjerojatnost za klinički značajne interakcije pri istodobnoj ili prijašnjoj primjeni cimetidina (inhibitor enzima).

Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetički učinak i skratiti trajanje učinka.

Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI, engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag napadaja (kao što su bupropion, mirtazapin i tetrahidrokanabinol) za izazivanje konvulzija.

Istodobna primjena tramadola i serotonergičkih lijekova, 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, može uzrokovati serotoniniski

H A L M E D
26 - 07 - 2022
ODOBRENO

sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene tramadola i kumarinskih antikoagulanasa (npr. varfarina) s obzirom na to da su prijavljeni slučajevi povećanog INR (engl. *International Normalised Ratio*) s obilnim krvarenjima i ekhimozom u nekih bolesnika.

Druge djelatne tvari koje inhibiraju enzime CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinička važnost te interakcije nije poznata (vidjeti dio 4.8).

U ograničenom je broju ispitivanja u bolesnika s postoperativnom boli bila povećana potreba za tramadolom uslijed pre- ili postoperativne primjene antiemetika ondanzetrona, antagonista receptora 5-HT₃.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama pokazala su da tramadol u vrlo visokim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne postoji dovoljno dokaza o sigurnosti primjene tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se Awardix ne smije koristiti u trudnica.

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

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

Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet ne upućuje na učinak tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak tramadola na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i onda kada se uzima prema uputama, Awardix može uzrokovati učinke poput somnolencije i omaglice te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje s alkoholom i drugim psihotropnim tvarima.

4.8 Nuspojave

Za procjenu učestalosti nuspojava 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)

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

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje pri disanju, angioneurotski edem) i anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane				Promjene apetita	Hipoglikemija
Psijhijatrijski poremećaji				Halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirij, anksioznost i noćne more. Psihičke nuspojave, koje mogu nastupiti nakon primjene tramadola variraju po intenzitetu i prirodi (ovisno o osobnosti bolesnika i o trajanju liječenja). One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično podizanje raspoloženja, povremeno disforiju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost) te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (npr. ponašanje pri donošenju odluka, poremećaji percepcije). Može nastati i ovisnost. Simptomi reakcija ustezanja, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost,	

H A L M E D

26 - 07 - 2022

ODOBRENO

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
				nervoza, nesаница, 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, tinitus te neuobičajene simptome na SŽS-u (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Glavobolja, somnolencija		Parestezija, tremor, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacije, sinkopa, poremećaji govora. Konvulzije su nastupile uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobnog liječenja s lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).	Serotoninski sindrom
Poremećaji oka				Mioza, midrijaza, zamagljen vid	
Srčani poremećaji			Učinci na kardiovaskularnu regulaciju (palpitacije, tahikardija). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod	Bradikardija.	

H A L M E D

26 - 07 - 2022

ODOBRENO

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
			fizičkim stresom.		
Krvožilni poremećaji			Učinci na kardiovaskularnu regulaciju (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Respiratorna depresija, dispneja. Može doći do respiratorne depresije ako se preporučene doze znatno prekorače i ako se druge tvari sa središnjim depresornim učinkom primjenjuju zajedno (vidjeti dio 4.5). Zabilježeno je pogoršanje astme, iako nije utvrđena uzročna veza.	Štucavica
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje, konstipacija, suha usta	Nagon na povraćanje, gastrointestinalna nelagodna (npr. osjećaj težine u želucu, nadutost), proljev		
Poremećaji jetre i žuči					U nekoliko izoliranih slučajeva zabilježen je porast vrijednosti jetrenih enzima, što je vremenski bilo povezano s

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
					primjenom terapijskih doza tramadola
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pretjerano znojenje	Kožne reakcije (npr. svrbež, crvenilo kože, urtikarija)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Slabost mišića	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Poremećaji mokrenja (dizurija i retencija urina)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor			
Pretrage				Povišen krvni tlak	

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: **navedenog u Dodatku V.**

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. Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Liječenje

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

U slučajevima oralne intoksikacije, preporučuje se primjena aktivnog ugljena ili ispiranje želuca unutar 2 sata od primjene tramadola. Ako se primjene nakon 2 sata, ove mjere mogu jedino biti od koristi u slučajevima trovanja s izrazito velikim količinama tramadola.

Tramadol se iz seruma minimalno eliminira hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga provođenje samo hemodijalize ili hemofiltracije nije prikladno za liječenje akutnog trovanja lijekom Awardix.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali opioidi, ATK oznaka: N02AX02.

Mehanizam djelovanja

Tramadol je opioidni analgetik s centralnim djelovanjem. On je neselektivni čisti agonist μ , δ i κ opioidnih receptora s većim afinitetom za μ receptor. Drugi mehanizmi koji pridonose njegovom analgetskom učinku jesu inhibicija ponovne pohrane noradrenalina i poticanje oslobađanja serotonina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tramadol ima antitusički učinak. U odnosu na morfij, široki raspon analgetskih doza tramadola ne utječe na depresiju disanja. Također, ima manji učinak na motilitet probavnog sustava. Učinci na kardiovaskularni sustav su blagi. Učinak tramadola je između 1/10 (jedne desetine) do 1/6 (jedne šestine) učinka morfija.

Pedijatrijska populacija

Učinci enteralne i parenteralne primjene tramadola ispitani su u kliničkim ispitivanjima koja uključuju više od 2000 pedijatrijskih bolesnika u dobi od novorođenčeta do 17 godina starosti. Pokazatelji za liječenje boli koji su proučavani u tim ispitivanjima uključuju bol nakon operacije (uglavnom abdominalno), nakon kirurškog zahvata zuba, zbog prijeloma, opekotina i trauma, kao i drugih bolnih stanja koja će vjerojatno zahtijevati analgetsko liječenje tijekom najmanje 7 dana.

U pojedinačnim dozama do 2 mg/kg ili višestrukim dozama do 8 mg/kg dnevno (do maksimalno 400 mg dnevno) utvrđeno je da je učinkovitost tramadola bolja od placeba i superiorna ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su učinkovitost tramadola. Sigurnosni profil tramadola bio je sličan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, više od 90% tramadola se apsorbira iz probavnog trakta. Prosječna apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%, neovisno o istodobnom uzimanju hrane. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog malog učinka prvog prolaska. Učinak prvog prolaska nakon oralne primjene iznosi maksimalno 30%.

Distribucija

Nakon oralne primjene tramadola od 100 mg u tekućem obliku, vršna koncentracija u plazmi C_{max} od 309 ± 90 ng/ml postiže se poslije 1,2 sata. Nakon iste doze u čvrstom oralnom obliku, C_{max} je 280 ± 49 ng/ml poslije 2 sata.

Tramadol ima veliki afinitet za tkiva ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Oko 20% veže se za proteine plazme. Tramadol prolazi krvno-moždanu barijeru i placentarne barijere. Djelatna tvar i njezin O-dezmetil derivat mogu se u vrlo malim količinama naći u majčinu mlijeku (0,1%, odnosno 0,02% primijenjene doze).

Biotransformacija

U ljudi se tramadol metabolizira uglavnom N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-dezmetiltramadol. Između drugih metabolita ima mnogo pojedinačnih kvantitativnih razlika. Do sada je u urinu detektirano jedanaest metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-dezmetiltramadol za faktor 2–4 jači od matične tvari. Njegovo poluvrijeme eliminacije, $t_{1/2\beta}$, (6 zdravih dobrovoljaca) iznosi 7,9 sati (u rasponu od 5,4–9,6 sati) i približno je jednako onome tramadola.

Inhibicija jednoga ili obiju vrsta izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na plazmatske koncentracije tramadola ili njegova aktivnog metabolita.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se potpuno izlučuju preko bubrega. Kumulativno izlučivanje u urinu iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ je oko 6 h, bez obzira na način primjene. U bolesnika starijih od 75 godina može se produljiti za faktor od približno 1,4. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvrijeme se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre, utvrđena su poluvremena eliminacije od $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-dezmetiltramadol), a u ekstremnom slučaju 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 5 ml/min), vrijednosti su iznosile $11 \pm 3,2$ h i $16,9 \pm 3$ h, a u ekstremnom slučaju 19,5 h odnosno 43,2 h.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Odnos između koncentracija u serumu i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali znatno varira u pojedinim slučajevima. Koncentracija 100–300 ng/ml u serumu obično je učinkovita.

Pedijatrijska populacija

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

Farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola je ispitivana u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se stopa formiranja O-dezmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava u novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena u odraslih, u djece dostiže oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-dezmetiltramadola 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 s djelatnom tvari. 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. Djelatna tvar nije negativno utjecala na plodnost mužjaka. Nakon viših doza (od 50 mg/kg/dan naviše), u ženki je zabilježena smanjena plodnost. 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 tvar.

Provedena su ispitivanja tumorigenog potencijala tramadolklorida u štakora i miševa. Ispitivanje na štakorima nije pružilo dokaze o povećanju učestalosti tumora povezano s tramadolom. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica u mužjaka (o dozi ovisno, neznajčno povećanje od 15 mg/kg naviše) i povećanje plućnih tumora u ženki u svim dozirnima skupinama (značajno, ali neovisno o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
talk
magnezijev stearat (E470b)

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (PVC film/Al folija): 10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tvrdih kapsula, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-177611449

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23. veljače 2018./26. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. srpnja 2022.

H A L M E D
26 - 07 - 2022
ODOBRENO