

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Tramadol Krka 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

Kapsula, tvrda

Kapsule bijelog tijela s plavom kapicom, punjene bijelim prahom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika.

Općenito, treba odabrati najnižu učinkovitu dozu za analgeziju. Dnevne doze djelatne tvari od 400 mg ne smiju se prekoračiti, osim ako ne postoje posebne medicinske okolnosti (npr. boli kod karcinoma i jake postoperativne boli).

Ako nije propisano drugačije, Tramadol Krka kapsule se uzimaju na sljedeći način:

*Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina*

Oblik doziranja	Jednokratna doza	Maksimalna dnevna doza
Tramadol Krka kapsule	50 do 100 mg svakih 4 do 6 sati  (1 do 2 tvrde kapsule) (vidjeti dio 5.1.)	400 mg  (do 8 tvrdih kapsula) (vidjeti dio 5.1.)

Ako se bol ne ublaži dovoljno nakon primjene jednokratne doze od 50 mg tramadolklorida unutar 30 do 60 minuta, 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 Tramadol Krka kapsula (100 mg tramadolklorida) može dati kao početna doza.

Ovisno o intenzitetu boli učinak traje 4 do 6 sati. U liječenju jakih postoperativnih bolova mogu biti potrebne i veće doze za analgeziju u ranom postoperacijskom razdoblju. Zahtjevi za liječenjem boli nakon 24 sata obično nisu viši od normalne primjene.

##### *Pedijatrijska populacija*

Tramadol Krka kapsule nisu namijenjene za primjenu u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 5.1.).

H A L M E D  
05 - 03 - 2024  
O D O B R E N O

### *Stariji bolesnici*

Obično nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi do 75 godina, u kojih se klinički ne manifestira insuficijencija jetre ili bubrega. U bolesnika starijih od 75 godina eliminacija se može produžiti. Zbog toga se, ako je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

### *Bubrežna insuficijencija/dijaliza i insuficijencija jetre*

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

### Napomena

Preporučeno doziranje predstavlja samo smjernice. Za liječenje kronične boli, Tramadol Krka kapsule se trebaju primijeniti u skladu s fiksnim planom doziranja.

### Način primjene

Kapsule se moraju progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine, neovisno o hrani.

### Trajanje liječenja

Tramadol Krka kapsule se ne smiju davati dulje nego što je to apsolutno potrebno za liječenje. Ako je potrebno dugotrajno liječenje boli s Tramadol Krka kapsulama zbog prirode i težine bolesti, moraju se u pažljivim i redovitim vremenskim razmacima provoditi kontrole (uz prekide liječenja, ako je potrebno) kojima se utvrđuje je li potrebno daljnje liječenje i u kojim dozama.

## **4.3. Kontraindikacije**

Tramadol Krka kapsule su kontraindicirane:

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

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

Tramadol Krka kapsule se smiju upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, u bolesnika s povredom glave, u stanju šoka, sa smanjenom svijesti nepoznata uzroka, poremećajima dišnog centra ili funkcije ili u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

U bolesnika koji su osjetljivi na opijate, lijek se smije koristiti samo uz oprez.

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 maksimalna doza značajno prekoračena (vidjeti dio 4.9.), liječenje se treba provoditi uz oprez budući se pod tim uvjetima ne može isključiti respiratorna depresija.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza (400 mg). Dodatno, tramadol može povećati rizik od konvulzija ako se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižavaju prag konvulzija (vidjeti dio 4.5.). Bolesnici koji boluju od epilepsije ili oni koji su skloni konvulzijama, smiju se liječiti tramadolom samo ako su okolnosti takve da je to neophodno.

### 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.

Mogu se razviti tolerancija, fizička i psihička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. U bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili stvaranju ovisnosti, liječenje kapsulama Tramadol Krka smije se provoditi samo u kratkim vremenskim razdobljima i pod strogim nadzorom liječnika.

Tramadol nije prikladan za zamjensku terapiju ovisnosti. 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 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 deficienciju. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti

<b>H A L M E D</b>
<b>05 - 03 - 2024</b>
<b>ODOBRENO</b>

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.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Natrij

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**

Tramadol se ne smije koristiti s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

U slučaju prethodnog liječenja MAO-inhibitorima i to u razdoblju od 14 dana prije primjene opioida petidina, zabilježene su po život opasne interakcije s učinkom na središnji živčani sustav te respiratornu i kardiovaskularnu funkciju. Iste se interakcije s MAO inhibitorima ne mogu isključiti tijekom liječenja tramadolom.

Istodobna primjena tramadola s drugim lijekovima koji imaju centralno depresivno djelovanje, uključujući alkohol, može potencirati depresivne učinke na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8.).

Sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova:

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 do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja nisu pokazali nastanak klinički relevantnih interakcija nakon istodobne ili prethodne primjene cimetidina (inhibitor enzima). Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (aktivator enzima) može smanjiti analgetski učinak i smanjiti trajanje djelovanja tramadola.

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

Istodobna terapijska primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, kao što su SSRI, SNRI, MAO

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO

inhibitori (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepressivi i mirtazapin, može uzrokovati serotoninski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Potreban je oprez tijekom istodobnog liječenja tramadolom i kumarinskim derivatima (npr. varfarin) jer je u nekih bolesnika zabilježen povećan INR praćen opsežnim krvarenjem i ekhimozama.

Drugi lijekovi koji inhibiraju 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 ispitana (vidjeti dio 4.8.).

U ograničenom broju ispitivanja, predoperativna i postoperativna primjena antiemetika ondansetrona, antagonista receptora 5-HT<sub>3</sub>, povećala je potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.

#### **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. Teratogeni učinak nije zapažen. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne postoji dovoljno dokaza o sigurnosti primjene tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati u trudnica.

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

##### Dojenje

Otpribliže 0,1% doze tramadola kojeg 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 pravilno uzima uz pridržavanje uputa, tramadol može uzrokovati pospanost i omaglicu te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje drugih psihotropnih tvari, posebno alkohola.

#### **4.8. Nuspojave**

Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina i omaglica koje se javljaju u više od 10% bolesnika.

Učestalost nuspojava definira se prema kategorijama učestalosti:

- 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)

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost/nuspojava</b>
Poremećaji imunološkog sustava	<b>rijetko:</b> alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje, angioneurotski edem) i anafilaksija
Srčani poremećaji	<b>manje često:</b> učinci na kardiovaskularnu regulaciju (palpitacije, tahikardija). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom. <b>rijetko:</b> bradikardija
Pretrage	<b>rijetko:</b> povišen krvni tlak
Krvožilni poremećaji	<b>manje često:</b> 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 živčanog sustava	<b>vrlo često:</b> omaglica <b>često:</b> glavobolja, somnolencija <b>rijetko:</b> parestezija, tremor, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna kordinacija, sinkopa, poremećaj 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.). <b>nepoznato:</b> serotoninski sindrom
Poremećaji metabolizma i prehrane	<b>rijetko:</b> promjene apetita <b>nepoznato:</b> hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	<b>rijetko:</b> halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirij, anksioznost i noćne more Psihičke nuspojave, koje mogu nastupiti nakon primjene tramadola, variraju po intenzitetu i prirodi od bolesnika do bolesnika (ovisno o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja). One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično veselo raspoloženje, povremeno disforiju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost), te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (npr. promjene u shvaćanju i prepoznavanju što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Može nastati ovisnost. Simptomi apstinencijskih reakcija, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, 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, šum u uhu te neuobičajne simptome na SŽS-u (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).
Poremećaji oka	<b>rijetko:</b> mioza, zamagljen vid, midrijaza

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost/nuspojava</b>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<b>rijetko:</b> respiratorna depresija, dispneja Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju lijekovi sa središnjim depresivnim učinkom (vidjeti dio 4.5.), može doći do depresije disanja. <b>nepoznato:</b> štucavica
Poremećaji probavnog sustava	<b>vrlo često:</b> mučnina <b>često:</b> povraćanje, konstipacija, suha usta <b>manje često:</b> nagon na povraćanje, želučani problemi (osjećaj težine u želucu, nadutost), proljev
Poremećaji jetre i žuči	U nekoliko izoliranih slučajeva zabilježen je porast vrijednosti jetrenih enzima koji je bio vremenski povezan s primjenom terapijskih doza tramadola.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<b>često:</b> pretjerano znojenje (hiperhidroza) <b>manje često:</b> kožne reakcije (svrbež, osip, urtikarija)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<b>rijetko:</b> slabost mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<b>rijetko:</b> poremećaji mokrenja (otežano mokrenje, dizurija, retencija urina)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<b>često:</b> umor

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Simptomi*

Prilikom intoksikacije tramadolom mogu se očekivati simptomi slični onima koji nastaju pri predoziranju ostalim analgeticima sa središnjim djelovanjem (opioida). Simptomi predoziranja uglavnom uključuju miozu, povraćanje, konvulzije, respiratornu depresiju sve do zastoja disanja, cirkulatorni kolaps te poremećaj svijesti sve do kome.

Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

##### *Liječenje*

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

U slučaju oralne intoksikacije, dekontaminacija želuca aktivnim ugljenom ili lavažom se preporučuje samo unutar 2 sata nakon ingestije tramadola. Nakon tog vremena može biti korisna samo ako se radi o vrlo velikim količinama progutanog lijeka.

Tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom, stoga ovi postupci nisu prikladni za detoksikaciju u slučaju akutnog trovanja tramadolom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, ostali opiodi; ATK oznaka N02AX02

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Tramadol je opiodni analgetik s centralnim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist na opiodnim receptorima  $\mu$ -, delta- i kappa- ( $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ ) s većim afinitetom za  $\mu$ -receptor. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetičkom učinku jesu inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina te povećanje oslobađanja serotonina.

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

#### *Pedijatrijska populacija*

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne primjene 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 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2.).

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Tramadol se nakon oralne upotrebe brzo i gotovo potpuno (više od 90%) apsorbira iz probavnog trakta. Prosječna bioraspoloživost iznosi 70%, neovisno od uzimanja hrane. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog niskoga učinka prvog prolaza. Učinak prvoga prolaza nakon oralne primjene je maksimalno 30%.

Nakon oralne primjene 100 mg tramadola u tekućem obliku, vršne koncentracije u plazmi nakon 1,2 sata iznosile su  $C_{\max}=309 \pm 90$  ng/ml. Nakon primjene iste doze u krutom obliku za oralnu primjenu vršne koncentracije u plazmi nakon 2 sata iznosile su  $C_{\max}=280 \pm 49$  ng/ml.

#### Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkiva ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  L). Vežanje za proteine plazme je oko 20%.

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

#### Biotransformacija

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O- demetilacijom te konjugacijom produkata O-demetilacije glukuronskom kiselinom. Samo je O-dezmetiltramadol farmakološki aktivan. Postoje

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO



individualne razlike u broju ostalih metabolita. Do sada je u urinu pronađeno 11 metabolita. Studije na životinjama su pokazale da je O-dezmetiltramadol 2-4 puta potentniji od tramadola, s poluvremenom eliminacije  $t_{1/2\beta}=7,9$  h (u rasponu 5,4-9,6 sati) koje je slično poluvremenu eliminacije tramadola.

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

### Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se gotovo u potpunosti izlučuju putem bubrega. Kumulativno izlučivanje urinom iznosi 90% ukupne radioaktivno označene primijenjene doze. Poluvrijeme eliminacije iznosi prosječno 6 sati, neovisno o načinu primjene lijeka. U bolesnika starijih od 75 godina može biti produženo za faktor 1,4.

U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvrijeme se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre zabilježeno je poluvrijeme eliminacije tramadola  $13,3 \pm 4,9$  sati (u ekstremnom slučaju do 22,3 sata), te poluvrijeme eliminacije O-dezmetiltramadola  $18,5 \pm 9,4$  sata (u ekstremnom slučaju do 36 sati). U bolesnika sa zatajenjem bubrega (klirens kreatinina  $<5$  ml/min) vrijednosti su bile  $11 \pm 3,2$  sata za tramadol (u ekstremnom slučaju 19,5 sati) i  $16,9 \pm 3$  sata za O-dezmetiltramadol (u ekstremnom slučaju 43,2 sata).

### Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja. Odnos između analgetskog učinka i koncentracije u serumu ovisi o dozi, no u pojedinim slučajevima može znatno varirati. Koncentracija u serumu od 100-300 ng/ml je obično djelotvorna.

### *Pedijatrijska populacija*

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

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primjene tramadola u štakora i pasa tijekom 6-26 tjedana te oralne primjene u pasa u trajanju od 12 mjeseci provedena su hematološka, kliničko-kemijska i histološka ispitivanja koja su pokazala da nema dokaza za promjene koje se mogu dovesti u vezu s tramadolom. Promjene vezane uz središnji živčani sustav javile su se tek nakon primjene doza koje su značajno veće od terapijskih: nemir, salivacija, konvulzije, smanjeno dobivanje na težini. Životinje su podnosile bez ikakvih reakcija doze od 20 mg/kg (štakori - oralna primjena), 10 mg/kg (psi - oralna primjena) te 20 mg/kg (psi - rektalna primjena).

Doze tramadola od 50 mg/kg/dan i više imale su toksične učinke na ženke te povećan mortalitet mladunčadi. Toksični učinci u smislu zaostajanja u razvoju su se očitovali kao poremećaji osifikacije, te kasnije otvaranje vagine i očiju. Nije bilo negativnog utjecaja na plodnost mužjaka. Nakon većih doza ( $> 50$  mg/kg/dan) smanjila se stopa trudnoća u ženki. U kunića su toksičan učinak na ženkama i anomalije kostiju mladunčadi zabilježeni pri dozama od 125 mg/kg i višim.

U nekim je *in vitro* testovima dokazan mutageni učinak tramadola, dok u *in vivo* studijama nije bilo takvih učinaka. Tramadol se, prema dosadašnjim saznanjima, može klasificirati kao nemutagena tvar.

H A L M E D
05 - 03 - 2024
ODOBRENO

Na štakorima i miševima su provedena ispitivanja tumorogenog potencijala tramadolklorida. Ispitivanja na štakorima nisu pokazala povećanje učestalosti tumora povezanih s primjenom tramadola. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica u mužjaka (ovisan o dozi, nesignifikantan porast počevši od doze 15 mg/kg naviše) te porast plućnih tumora u ženki u svim skupinama doziranja (signifikantan, ali neovisan o dozi).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*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 ispod 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

20 (2x10) kapsula u PVC//Al blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-083262314

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

<b>H A L M E D</b>
<b>05 - 03 - 2024</b>
<b>ODOBRENO</b>

Datum prvog odobrenja: 30.01.1995.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 29.05.2018.

**10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

05. ožujka 2024.

<b>H A L M E D</b>
<b>05 - 03 - 2024</b>
<b>ODOBRENO</b>