

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tramadol Krka 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tramadol Krka 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tramadol Krka 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 100 mg tramadolklorida.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 150 mg tramadolklorida.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 200 mg tramadolklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	100 mg tablete s produljenim oslobađanjem	150 mg tablete s produljenim oslobađanjem	200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Laktoza	2,38 mg	2,37 mg	2,34 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

tableta s produljenim oslobađanjem

Tramadol Krka 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom T1 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.

Tramadol Krka 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Blijedo narančasto-ružičaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom T2 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.

Tramadol Krka 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Svjetloružičaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom T3 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

Tramadol Krka je indiciran za primjenu u odraslih i djece u dobi od 12 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba individualno 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.

H A L M E D
20 - 04 - 2023
ODOBRENO

Osim ako nije drugačije propisano, Tramadol Krka se primjenjuje na sljedeći način:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Uobičajena početna doza iznosi 50-100 mg tramadolklorida dvaput na dan, ujutro i uvečer. Ako je potrebna početna doza niža od 100 mg, treba koristiti druge proizvode koji sadrže tramadolklorid. Ako bol dovoljno ne popusti, doza se može postupno povećati na 150 mg ili 200 mg tramadolklorida dvaput na dan (vidjeti dio 5.1).

Djeca

Tramadol Krka nije prikladan za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Stariji bolesnici

Prilagodba doze obično nije potrebna u bolesnika u dobi do 75 godina u kojih nema kliničkih znakova jetrene ili bubrežne insuficijencije. U bolesnika starijih od 75 godina eliminacija može biti produžena. 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 produžena. U ovih bolesnika treba pažljivo razmotriti povećanje intervala doziranja prema potrebama bolesnika. U slučajevima teške bubrežne i/ili jetrene insuficijencije ne preporučuje se primjena lijeka Tramadol Krka tablete s produljenim oslobađanjem.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

Trajanje liječenja

Tramadol se ni pod kojim okolnostima ne smije primjenjivati duže nego što je potrebno. Ako je zbog prirode i težine bolesti potrebno dugotrajno liječenje lijekom tramadolom, 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

Tramadol Krka 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 epilepsija nije dobro kontrolirana lijekovima,
- za primjenu u liječenju sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tramadol 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.

Kod dugotrajne uporabe može se razviti tolerancija te fizička i psihička ovisnost. Liječenje tramadolom u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili stvaranju ovisnosti treba koristiti 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.

U bolesnika treba pažljivo pratiti pojavu 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).

Kad bolesnik više ne zahtijeva terapiju tramadolom, preporučuje se postupno smanjiti dozu 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.

Tramadol Krka sadrži 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 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 Tramadol Krka.

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

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.

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).

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

Istodobna primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

(SIPPSN), MAO-inhibitori (vidjeti dio 4.3), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može prouzročiti serotoninški 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 ondansetrona, 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 tramadol 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

Otpribliže 0,1% majčine doze tramadola izlučuje se u njezino mlijeko. U neposrednom razdoblju nakon poroda, za majčine dnevne oralne doze do 400 mg, to odgovara srednjoj vrijednosti količine tramadola koju dojenčad unese dojenjem od 3% majčine doze prilagođene prema težini. Stoga se tramadol ne smije uzimati tijekom laktacije ili se dojenje treba prekinuti tijekom liječenja tramadolom. Prekid dojenja u pravilu nije potreban nakon samo jedne doze 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, tramadol može uzrokovati učinke poput pospanosti 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 supstancijama.

Ovaj lijek može smanjiti kognitivne funkcije i može utjecati na bolesnikovu sposobnost sigurnog upravljanja vozilima.

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
Psihijatrijski 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 sindroma ustezanja, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkineza, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, koji su	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
				zabilježeni u vrlo rijetkim slučajevima prilikom prekida uzimanja tramadola uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus te neuobičajne simptome SŽS (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Glavobolja, somnolencija		Poremećaji govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacije, sinkopa. 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 fizičkim stresom.	Bradikardija.	
Krvožilni poremećaji			Učinci na kardiovaskularnu regulaciju (posturalna hipotenzija ili kardiovaskular		

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
			ni 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 istodobno se primjenjuju druge tvari s depresornim učinkom na SŽS (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 nelagoda (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 primjenom terapijskih doza tramadola
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pretjerano znojenje	Kožne reakcije (npr. svrbež, osip, urtikarija)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i				Slabost mišića	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
vezivnog tkiva					
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 djelatnika se traži 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 predoziranja drugim analgeticima (opioida) s centralnim djelovanjem. Oni uglavnom uključuju miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja. Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Liječenje

Provode 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 slučaju peroralne intoksikacije, gastrointestinalna dekontaminacija s aktivnim ugljenom ili ispiranjem želuca preporučuje se samo unutar 2 sata od unosa tramadola. Gastrointestinalna dekontaminacija u kasnijem trenutku može biti korisna u slučaju intoksikacije s iznimno velikim količinama ili formulacijama produljenog oslobađanja.

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

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, unutar širokog raspona analgetskih doza

H A L M E D 20 - 04 - 2023 ODOBRENO

tramadol ne uzrokuje 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 su uključila više od 2000 pedijatrijskih bolesnika u dobi od novorođenčeta do 17 godina starosti. Indikacije za liječenje boli koje su proučavane u tim ispitivanjima uključivale su: 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

Više od 90% tramadolklorida se apsorbira nakon peroralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70%, bez obzira na istodobno uzimanje hrane. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog niskoga učinka prvog prolaza kroz jetru. Učinak prvoga prolaza nakon oralne primjene jest najviše 30%.

Distribucija

Nakon oralne primjene tramadolklorida od 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem, vršna koncentracija u plazmi $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/ml postignuta je nakon 4,9 sati. Nakon primjene tramadolklorida od 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem, vršna koncentracija u plazmi $C_{max} = 260 \pm 62$ ng/ml postignuta je nakon 4,8 sati.

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-desmetil metabolita mogu se naći u majčinom mlijeku (0,1% odnosno 0,02% od 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 supstancije. 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 oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6, koji su uključeni u biotransformaciju tramadola, može utjecati na koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

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-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne i višekratnih doza 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 u dobi od 8 godina i manje.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti okarakterizirana. 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 sa supstancijom. Simptomi djelovanja na središnji živčani sustav nastupili su samo nakon visokih 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 uzrokovale toksične učinke u ženki i povećale neonatalni mortalitet. U potomaka je retardacija nastupila u obliku poremećaja okoštavanja i odgođenog otvaranja vagine i očiju. Nije bilo utjecaja na mušku i žensku plodnost. Nakon velikih doza (od 50 mg/kg/dan naviše) ženke su pokazale smanjenu stopu trudnoće. U zečeva je došlo do toksičnih učinaka u ženki pri dozama od 125 mg/kg naviše, a u potomaka do anomalija kostura.

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 supstancija.

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, neznajno 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

Jezgra tablete

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
laktoza hidrat

titanijev dioksid (E171)

makrogol

triacetin

željezov oksid, crveni (E172) – samo za 150 mg i 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

željezov oksid, žuti (E172) – samo za 150 mg i 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli film//termički zatvoren papir/Al folija): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Perforirani blister s jediničnom dozom sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli film//termički zatvoren papir/Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem, 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 - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Tramadol Krka 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-141300728

Tramadol Krka 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-213943343

Tramadol Krka 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-038452159

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. prosinca 2018.

Datum obnove odobrenja: 20. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.04.2023.

H A L M E D
20 - 04 - 2023
ODOBRENO