

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

LUMIDOL 100 mg/ml oralne kapi, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar (30 kapi) otopine sadrži 100 mg tramadolklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine sadrži: 5 mg natrijevog ciklamata, 2,5 mg saharin natrija i 130 mg etanola (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, otopina.

LUMIDOL oralne kapi, otopina su bistra, bezbojna do slabo smeđa otopina, aromatičnog mirisa.

### 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, potrebno je odabrati najmanju djelotvornu dozu. Dnevna doza od 400 mg tramadolklorida se ne smije prekoračiti osim u specijalnim kliničkim okolnostima (bolovi kod tumora i jaki postoperativni bolovi).

Ukoliko nije drukčije propisano, LUMIDOL oralne kapi, otopina daju se na sljedeći način:

*Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina*

50-100 mg tramadolklorida (15-30 kapi) svakih 4-6 sati (vidjeti dio 5.1.).

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

Ako u slučaju jake boli postoji vjerojatnost da će biti potrebna veća doza, kao početna doza može se primijeniti veća jednokratna doza LUMIDOL oralnih kapi, otopine (100 mg tramadola).

Ovisno o intenzitetu boli, učinak traje između 4 i 6 sati.

<b>H A L M E D</b>
28 - 10 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

U liječenju jakih postoperativnih bolova, kada bol treba odmah ukloniti, u prvim se satima mogu pokazati potrebnim čak i veće doze. Doze koje se primjenjuju tijekom 24 sata, obično nisu više od doza koje se primjenjuju tijekom konvencionalnog liječenja.

#### *Stariji bolesnici*

Obično nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika do 75 godina starosti u kojih se klinički ne manifestira insuficijencija jetre ili bubrega.

U starijih bolesnika čija dob prelazi 75 godina, eliminacija može biti produljena. Zbog toga se, ukoliko je potrebno, trebaju povećati razmaci između doza, sukladno potrebama bolesnika.

#### *Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom/na dijalizi i oštećenjem jetre*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

LUMIDOL oralne kapi, otopina nisu prikladne za primjenu u djece mlađe od 1 godine.

Djeci u dobi od 1 do 11 godina daje se pojedinačna doza od 1-2 mg tramadolklorida po kilogramu tjelesne mase. Potrebno je odabrati najmanju djelotvornu dozu. Dnevna doza od 8 mg tramadolklorida po kg tjelesne mase ili 400 mg tramadolklorida, koja god da je niža, ne smije se prekoračiti (vidjeti dio 5.1.).

Uputa za doziranje ovisno o tjelesnoj masi djece od 1 godine starosti:

Dobna skupina djeteta	Tjelesna masa djeteta	Broj kapi za pojedinačnu dozu (1-2 mg/kg)
1 godina	10 kg	3-6
3 godine	15 kg	4-9
6 godina	20 kg	6-12
9 godina	30 kg	9-18
11 godina	45 kg	13-27

#### Način primjene

Kroz usta.

LUMIDOL oralne kapi, otopina uzimaju se s malo tekućine ili na šećeru, s ili bez hrane.

Sadržaj tramadolklorida u pojedinačnoj dozi je sljedeći:

Broj kapi	Tramadolklorid
1	3,3 mg
5	16,5 mg
10	33 mg
15	50 mg
20	66 mg
25	82,5 mg
30	100 mg

LUMIDOL oralne kapi, otopina ne smiju se ni pod kojim okolnostima davati dulje nego što je to apsolutno potrebno. Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija boli obzirom na vrstu i ozbiljnost bolesti, moraju se u redovitim i kratkim vremenskim razmacima provoditi pažljive i redovite kontrole (uz prekide liječenja ako je potrebno) kojima se utvrđuje je li potrebno i u kojem vremenskom razmaku daljnje liječenje ovim lijekom.

<b>H A L M E D</b>
28 - 10 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

### Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom LUMIDOL potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjericama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4.).

### **4.3. Kontraindikacije**

LUMIDOL oralne kapi, otopina 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 se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Tramadol se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, u bolesnika s povredom glave, u šoku, s promijenjenim stanjem svijesti nepoznata uzroka, poremećajima koji zahvaćaju dišni centar ili dišnu funkciju, u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

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

U bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji u isto vrijeme uzimaju lijekove koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava (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 respiratorna depresija ne može isključiti.

#### *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.

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 u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag za pojavu konvulzija (vidjeti dio 4.5.). Osobe koje boluju od epilepsije ili osobe koje su sklone konvulzijama, smiju se liječiti tramadolom samo ako je to neophodno.

#### *Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)*

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je LUMIDOL. Ponavljana primjena lijeka LUMIDOL može dovesti do poremećaja uporabe opioida (OUD). Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka



LUMIDOL može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom LUMIDOL i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2.). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Tramadol nije prikladan kao zamjena u liječenju bolesnika koji su ovisni o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može potisnuti simptome prestanka uzimanja morfina.

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

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

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

Bolesnike se mora 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.).

#### *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%

### *Adrenalna insuficijencija*

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

### *Serotoninski sindrom*

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

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

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

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

### *Postoperativna primjena u djece*

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

### *Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom*

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

Ovaj lijek sadrži 16,5 vol% etanola (alkohola), tj. do 130 mg po dozi lijeka od 1 ml (30 kapi), što odgovara 3,3 ml piva i 1,4 ml vina po dozi.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.

O tome treba voditi računa u trudnica ili dojilja, djece te visokorizičnih skupina ljudi poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom.

### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Ovaj lijek sadrži etanol i natrij.

Pojedinačna doza lijeka manja od 0,77 ml (odnosno manje od 23 kapi) sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 0,5 ml otopine, tj. zanemarive količine natrija.

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

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

U slučaju prethodnog liječenja MAO-inhibitorima i to u razdoblju od 14 dana prije uporabe 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 LUMIDOL.

H A L M E D
28 - 10 - 2024
ODOBRENO

Istodobnom primjenom tramadola s drugim lijekovima koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući alkohol, može se pojačati učinak na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8.). Istodobna primjena tramadola s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.

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

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

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja, koja su do sada provedena, pokazali su da nakon istodobne ili prethodne primjene cimetidina (inhibitor enzima) nije vjerojatan nastanak klinički relevantnih interakcija. Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetski učinak i smanjiti trajanje djelovanja.

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 (kao bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol) za izazivanje konvulzija.

Nije preporučljivo kombinirati tramadol s mješovitim agonistima/antagonistima (npr. buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom) jer se u takvim okolnostima teoretski može smanjiti analgetski učinak čistoga agonista.

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

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

Potreban je oprez tijekom istodobnog liječenja tramadolom i derivatima kumarina (npr. varfarinom), jer je zabilježeno da je u nekih bolesnika došlo do povećanja vrijednosti INR (engl. *International Normalised Ratio*), praćeno značajnim krvarenjem i ekhimozama.

Drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinička važnost takve interakcije nije poznata (vidjeti dio 4.8.).

U ograničenome broju ispitivanja, nakon predoperativne ili postoperativne primjene antiemetika ondansetrona (antagonista 5-HT<sub>3</sub> receptora) zabilježena je povećana potreba za tramadolom kod bolesnika s postoperativnom boli.

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

### Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama otkrila su da tramadol u vrlo velikim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Teratogeni učinci nisu zamijećeni. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne postoji dovoljno dokaza o neškodljivosti tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati 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. Dugotrajna primjena tramadola tijekom trudnoće može uzrokovati nastanak simptoma ustezanja u novorođenčeta.

#### Dojenje

Otpriblike 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

Postmarketinško praćenje ne pokazuje djelovanje tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju da tramadol utječe 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 somnolenciju i omaglicu te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje drugih psihotropnih supstancija, posebice alkohola.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave primjene lijeka jesu mučnina i omaglica, a obje se javljaju u više od 10% bolesnika.

Za prikaz 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).

#### Srčani poremećaji

*Manje često:* djelovanje na srce i cirkulaciju krvi (palpitacija, tahikardija).

Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim opterećenjem.

*Rijetko:* bradikardija.

#### Pretrage

*Rijetko:* povišeni krvni tlak.

#### Krvožilni poremećaji

*Manje često:* kardiovaskularna regulacija (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps).

Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim opterećenjem.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

*Rijetko:* promjene apetita.

*Nepoznato:* hipoglikemija.

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Rijetko:* respiratorna depresija, dispneja.

*Nepoznato:* štučavica.

Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju lijekovi koji depresivno djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.5.), može doći do depresije disanja.

#### Poremećaji živčanog sustava

*Vrlo često:* omaglica.

*Često:* glavobolja, somnolencija.

*Rijetko:* poremećaji govora, parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna koordinacija, sinkopa.

Konvulzije nastaju poglavito nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobnog liječenja s lijekovima koji mogu sniziti epileptogeni prag (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

*Nepoznato:* serotoniniski sindrom.

#### Psihijatrijski poremećaji

*Rijetko:* halucinacije, konfuzija, poremećaj spavanja, delirij, anksioznost i noćne more. Psihičke nuspojave, koje mogu nastupiti nakon primjene tramadola, variraju po intenzitetu i prirodi od bolesnika do bolesnika (što ovisi o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja). One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično veselo raspoloženje, povremeno agitaciju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost) te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (promjene u shvaćanju i prepoznavanju, što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Može se razviti ovisnost.

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

#### Očni poremećaji

*Rijetko:* mioza, midrijaza, zamagljen vid.

#### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo često:* mučnina.

*Često:* konstipacija, suha usta, povraćanje.

*Manje često:* nagon na povraćanje, želučani problemi (osjećaj pritiska u želucu, nadutost) i dijareja.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Često:* hiperhidroza.

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

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

*Rijetko:* slabost mišića.

#### Poremećaji jetre i žuči

*Vrlo rijetko:* zabilježeno je da je u nekoliko izoliranih slučajeva došlo do povećanja vrijednosti jetrenih enzima, što je bilo vremenski povezano s terapijskom primjenom tramadola.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

*Rijetko:* poremećaji mokrenja (otežano mokrenje, dizurija i retencija mokraće).

#### Poremećaji imunološkog sustava

*Rijetko:* alergijske reakcije (tj. dispneja, bronhospazam, piskanje ili zviždanje u plućima pri disanju, angioedem) i anafilaksija.

H A L M E D
28 - 10 - 2024
ODOBRENO



### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: iscrpljenost.

### Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka LUMIDOL može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4.).

### 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 nuspojave: **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*

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 na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U takvim se slučajevima mora intravenski dati diazepam.

Tramadol se iz seruma minimalno eliminira hemodijalizom ili hemofiltracijom. Provođenje samo hemodijalize ili hemofiltracije nije dovoljno za detoksikaciju u liječenju akutnog trovanja tramadolom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

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

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

Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, kada se tramadol daje u analgetskim 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 do 1/6 jačine morfina.

### Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne uporabe tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina. Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

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

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

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Više od 90% tramadola apsorbira se nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70%, neovisno o uzimanju hrane. Razlika između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno proizlazi iz malog učinka prvog prolaza. Učinak prvog prolaza nakon oralne primjene iznosi najviše 30%.

### Distribucija

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.

Tramadol ima visoki afinitet za tkiva ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Vežanje na proteine plazme iznosi otprilike 20%.

Tramadol prolazi krvno-moždanu i placentalnu barijeru. Vrlo se male količine tvari i njezinih O-desmetil derivata nalaze u majčinu mlijeku čovjeka (0,1% odnosno 0,02% primijenjene doze).

Inhibicija jednoga ili oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 koji su uključeni u biotransformaciju tramadola, može negativno utjecati na plazmatsku koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita.

### Biotransformacija

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira putem N- i O-demetilacije te konjugacijom O-demetiliranih derivata s glukuronskom kiselinom. Isključivo je O-demetilirani derivat tramadola farmakološki aktivan. Postoje značajne interindividualne kvantitativne razlike između ostalih metabolita. Do sada je u urinu pronađeno 11 metabolita.

Pokusi u životinja pokazali su da O-demetilirani derivat tramadola ima jače djelovanje od izvornog lijeka za približno 2 do 4 puta. Poluvijek eliminacije  $t_{1/2\beta}$  (izmjeren u šest zdravih dobrovoljaca) je 7,9 sati (raspon se kreće od 5,4 do 9,6 sati) i približno je jednak tramadolu.

### Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se skoro u potpunosti izlučuju putem bubrega. Kumulativno se putem bubrega izluči 90% od ukupne radioaktivno označene doze lijeka. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega poluvijek eliminacije može biti nešto dulji. U bolesnika s cirozom jetre, poluvijek eliminacije je 13,3±4,9 sati (tramadol) i 18,5±9,4 sati (O-desmetiltramadol) te u ekstremnim slučajevima 22,3 sati, odnosno 36 sati. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin klirens <5 ml/min) vrijednosti su bile 11±3,2 sati i 16,9±3 sati te u ekstremnim slučajevima 19,5 sati i 43,2 sati.

### Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Odnos između serumske koncentracije i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali u izoliranim slučajevima znatno varira. Obično je djelotvorna serumska koncentracija od 100-300 ng/ml.

#### Pedijatrijska populacija

Opaženo je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne i višekratne doze kod ispitanika od 1 do 16 godine starosti općenito slične kao u odraslih kad se doza prilagodi po tjelesnoj masi, ali s većom interindividualnom varijabilnošću kod djece od 8 godina i manje. Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se omjer formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava kod novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena kod odraslih, u djece dostiže oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

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

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. 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 tjelesnoj masi. Štakori i psi podnosili su bez ikakvih reakcija oralne doze od 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg tjelesne mase, a psi rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne mase.

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. Supstancija nije negativno utjecala na plodnost mužjaka. Nakon većih doza (od 50 mg/kg/dan naviše) ženke su pokazale smanjenu stopu trudnoće. 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 supstancija.

Na štakorima i miševima provedena su ispitivanja tumorigenskog potencijala tramadolklorida. Ispitivanjem na štakorima nije dokazano povećanje učestalosti tumora koje je povezano sa supstancijom. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica u mužjaka (ovisan o dozi, nesignifikantan porast počevši od doze od 15 mg/kg naviše) te porast pulmonarnih tumora u ženki u svim doznim skupinama (značajan, ali ne ovisi o dozi).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev ciklamat  
saharinnatrij  
kalijev sorbat  
mentol  
polisorbat 80  
aroma naranče

<b>H A L M E D</b>
28 - 10 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

etanol (96 postotni)  
voda, pročišćena

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.  
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 12 mjeseci.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđa staklena bočica (staklo III hidrolitičke skupine) volumena 10 ml, s ugrađenom plastičnom kapaljkom i plastičnim zatvaračem, u kutiji.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-513243658

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

Datum prvog odobrenja: 28. listopad 1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28. listopada 2024.

<b>H A L M E D</b>
<b>28 - 10 - 2024</b>
<b>ODOBRENO</b>