

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LUMIDOL 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg tramadolklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
jedna tvrda kapsula sadrži 27,5 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

LUMIDOL 50 mg tvrde kapsule su ružičaste boje duljine $14,3 \pm 0,3$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje treba prilagoditi intenzitetu bolova i individualnoj osjetljivosti bolesnika. Općenito, potrebno je odabrati najnižu djelotvornu dozu. Dnevna doza od 400 mg tramadolklorida se ne smije prekoračiti, osim u specijalnim kliničkim okolnostima (bolovi kod tumora i jaki postoperativni bolovi).

Odrasli i djeca starija od 12 godina

50-100 mg tramadolklorida (1-2 kapsule) svakih 4-6 sati (vidjeti dio 5.1.).

Maksimalna dnevna doza je 400 mg (8 kapsula).

Akutna bol

Ovisno o jačini bolova, obično je potrebno primijeniti inicijalnu dozu od 100 mg tramadola. Dalje se primjenjuju doze od 50 ili 100 mg u vremenskim razmacima većima od 4 sata (preporučeni interval primjene je 4-6 sati), a trajanje terapije se mora prilagoditi kliničkoj potrebi.

Bol povezana s kroničnim stanjima

Liječenje treba započeti s dozom od 50 mg tramadola, a dozu u nastavku terapije treba titrirati u skladu s jačinom boli. Potrebu za nastavkom liječenja treba procijeniti u redovitim vremenskim razmacima s obzirom na mogućnost pojave simptoma ustezanja i ovisnosti (vidjeti dio 4.4.).

H A L M E D

28 - 10 - 2024

ODOBRENO

Tramadol se ni pod kojim okolnostima ne smije primjenjivati dulje nego što je potrebno.

U slučaju potrebe za dugotrajnom primjenom tramadola, a u skladu s težinom i prirodom bolesti, potrebno je provoditi redovite preglede bolesnika (ako je potrebno, s prekidima u liječenju) kako bi se utvrdila potreba za daljnjom terapijom.

Pedijatrijska populacija

Primjena tramadol tvrdih kapsula nije prikladna u djece mlađe od 12 godina.

Stariji

Uglavnom nije potrebna prilagodba doze tramadola u bolesnika dobi do 75 godina koji nemaju kliničke pokazatelje oštećenja funkcije jetre ili bubrega.

U osoba starijih od 75 godina eliminacija tramadola može biti produljena (vidjeti dio 5.2.). Stoga je, ovisno o stanju bolesnika, moguće produljenje vremenskih razmaka između pojedinih doza.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre/bolesnici na dijalizi

Eliminacija tramadola može biti produljena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 5.2.). Ovisno o njihovim potrebama, u ovih je bolesnika neophodno pažljivo razmotriti produljenje vremenskih razmaka između pojedinih doza.

U bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/minuti vremenske razmake između pojedinih doza treba povećati na 12 sati. Primjena tramadola se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <10 ml/minuti).

Tramadol se vrlo sporo uklanja dijalizom ili hemofiltracijom, tako da primjena lijeka nakon dijalize, u svrhu održavanja analgezije, najčešće nije potrebna.

Tramadol se ne smije davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega i/ili jetre.

Način primjene

Tvrde kapsule su namijenjene za primjenu kroz usta.

Tvrde kapsule se moraju uzimati cijele, ne smiju se prepoloviti niti žvakati. Lijek treba uzimati s dovoljno tekućine, neovisno o obrocima.

Trajanje primjene

Tramadol se ne smije ni pod kojim okolnostima davati duže 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.

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 smjernicama 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 uestezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- stanja akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima

- u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO-inhibitori) ili unutar 14 dana od prestanka njihovog uzimanja (vidjeti dio 4.5.)
- u bolesnika s epilepsijom koja nije kontrolirana odgovarajućom terapijom
- u liječenju simptoma ustezanja nakon prestanka uzimanja narkotika.

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.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

LUMIDOL 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.).

Po život opasne interakcije, s djelovanjem na središnji živčani sustav te na respiratorne i kardiovaskularne funkcije, zabilježene su kad su MAO-inhibitori primjenjivani tijekom 14 dana prije primjene opioida petidina. Iste interakcije s MAO-inhibitorima ne mogu se isključiti tijekom liječenja tramadolom.

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.).

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 studija pokazali su da istodobnim ili prethodnim uzimanjem cimetidina (enzimskog inhibitora) nisu vjerojatne klinički značajne interakcije. Istodobno ili prethodno uzimanje karbamazepina (koji inducira enzime) može umanjiti analgetski učinak tramadola i skratiti trajanje njegovog djelovanja.

Kombinacija tramadola i miješanih agonista/antagonista (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) se ne preporučuje jer je teoretski mogući smanjeni analgetski učinak tramadola pri takvim kombinacijama.

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

Istodobna terapijska primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog unosa serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibitori MAO (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može prouzročiti serotoniniski 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 u slučaju istodobne primjene tramadola i kumarinskih antikoagulanasa (npr. varfarina) obzirom da su prijavljeni slučajevi povećanog INR (engl. *International Normalised Ratio*) s obilnim krvarenjima i ekhimozom u nekih bolesnika koji su uzimali takvu kombinaciju.

Drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju enzime CYP3A4 (npr. ketokonazol, eritromicin) i CYP2D6 mogu inhibirati metabolizam tramadola, a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Kliničko značenje te interakcije nije poznato (vidjeti dio 4.8.).

U ograničenom broju kliničkih ispitivanja preoperativna ili postoperativna primjena antiemetika, 5-HT₃ antagonistica ondansetrona, povećala je potrebnu dozu tramadola u bolesnika s postoperativnim bolovima.

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 primjene 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 inducirati promjene u brzini disanja koje obično nisu klinički značajne. Kronična primjena tramadola tijekom trudnoće može dovesti do 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 kada se uzima u preporučenim dozama, tramadol može izazvati somnolenciju i omaglicu te na taj način umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ovo je posebno izraženo pri istodobnoj primjeni alkohola ili drugih psihotropnih tvari.

Stoga se upravljanje vozilima i rad sa strojevima tijekom primjene ovog lijeka ne preporučuje.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina i omaglica, a javljaju se 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).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: promjene u apetitu.

Nepoznato: hipoglikemija.

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.

Krvožilni poremećaji

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

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

Pretrage

Rijetko: povišeni krvni tlak.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica.

Često: glavobolja, somnolencija.

Rijetko: parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne kontrakcije mišića, poremećaj koordinacije, sinkopa, poremećaj govora.

Nepoznato: serotoniniski sindrom.

Epileptiformne konvulzije pojavljivale su se uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istovremene terapije s lijekovima koji mogu sniziti epileptogeni prag (vidjeti dio 4.4. i 4.5.).

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: 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 (što ovisi 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 kognitivne i osjetilne sposobnosti (npr. ponašanje pri donošenju odluka, poremećaji percepcije). Može nastati i ovisnost.

Simptomi apstinencijskih reakcija koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, a uključuju: agitaciju, anksioznost, nervozu, nesanicu, hiperkinezu, tremor i gastrointestinalne simptome.

Ostali simptomi koji se rijetko vide prilikom prestanka primjene tramadola uključuju: napade panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajene simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Poremećaji oka

Rijetko: mioza, midrijaza, zamagljen vid.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: dispneja, respiratorna depresija

Nepoznato: štucavica.

Ako se preporučene doze značajno prekorače te se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji su depresori središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5.), može doći do depresije disanja.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina.

Često: povraćanje, konstipacija, suha usta.

Manje često: nagon na povraćanje, gastrointestinalne nuspojave (osjećaj pritiska u želucu, nadutost), proljev.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: hiperhidroza

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: mišićna slabost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: U nekoliko izoliranih slučajeva zabilježeno je povećanje vrijednosti jetrenih enzima što je vremenski bilo povezano s terapijskom primjenom tramadola.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: iscrpljenost.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, otežano disanje, angioneurotski edem), anafilaksija.

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 nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja tramadolom mogu se očekivati slični simptomi onima koji nastaju pri predoziranju drugim analgeticima s centralnim djelovanjem (opioidima). Oni uglavnom uključuju miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaj svijesti sve do kome, konvulzije, depresiju disanja sve do respiratornog aresta.

Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Liječenje

Moraju se provoditi uobičajene mjere hitne medicinske pomoći. Dišni sustav treba održavati prohodnim (aspiracija), održavati disanje i cirkulaciju, ovisno o simptomima. Antidot koji se koristi kod depresije disanja jest nalokson. U pokusima na laboratorijskim životinjama nalokson nije imao utjecaja na konvulzije. U ovakvim slučajevima potrebno je intravenski primijeniti diazepam.

Tramadol se u maloj mjeri eliminira iz seruma putem hemodijalize ili hemofiltracije. Stoga, isključivo primjena hemodijalize ili hemofiltracije kod akutne intoksikacije s tramadolom nije prikladna za detoksikaciju.

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 μ , δ i κ opioidnih receptora s većim afinitetom prema μ receptorima. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovom analgetskom učinku jesu inhibicija ponovne pohrane noradrenalina i poticanje oslobađanja serotonina.

Tramadol ima antituzični učinak. U odnosu na morfij, široki raspon analgetskih doza tramadola ne utječe na depresiju disanja. Također, ima manji učinak na gastrointestinalni motilitet. Učinci na kardiovaskularni sustav su blagi. Potentnost tramadola je između jedne desetine do jedne šestine od one morfija.

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 peroralne primjene. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti iznosi oko 70%, neovisno od uzimanja hrane.

Razlika između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno proizlazi iz malog učinka „prvog prolaza“. Učinak „prvog prolaza“ nakon peroralne primjene iznosi najviše 30%.

Distribucija

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

Tramadol ima veliki afinitet prema tkivima ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Za proteine plazme veže se oko 20% tramadola.

Tramadol prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i posteljicu. Vrlo male količine tramadola i O-dezmetil derivata nalaze se u majčinom mlijeku (0,1% i 0,02% od primijenjene doze).

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 oko 2 do 4 puta. Inhibicija jedne ili obje vrste izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 koji su uključeni u biotransformaciju tramadola može imati učinka na plazmatske koncentracije tramadola i njegovog aktivnog metabolita.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se skoro u potpunosti izlučuju putem bubrega. Kumulativno se putem bubrega izluči 90% od ukupne radioaktivno označene doze lijeka. Poluvijek eliminacije lijeka, $t_{1/2,\beta}$ iznosi prosječno 6 sati, neovisno o načinu primjene. Poluvijek eliminacije $t_{1/2,\beta}$ O-demetiliranog derivata tramadola (izmjeren u šest zdravih dobrovoljaca) je 7,9 sati (raspon se kreće od 5,4 do 9,6 sati) i približno je jednak tramadolu.

Stariji

U bolesnika starijih od 75 godina poluvijek eliminacije lijeka može biti produljen za otprilike 1,4 puta.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega poluvijek eliminacije može biti nešto dulji.

U bolesnika s cirozom jetre, poluvijek eliminacije je $13,3 \pm 4,9$ sati (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ sati (O-desmetiltramadol) te u ekstremnim slučajevima 22,3 sati, odnosno 36 sati.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens < 5 ml/min) vrijednosti su bile $11 \pm 3,2$ sati i $16,9 \pm 3$ sati te u ekstremnim slučajevima 19,5 sati i 43,2 sati.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearnu farmakokinetiku unutar terapijskih doza.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Analgetski učinak lijeka ovisan je o koncentraciji lijeka u serumu odnosno primijenjenoj dozi, ali može i znatno varirati u pojedinim slučajevima. Uobičajeno je lijek učinkovit kada mu je koncentracija u serumu od 100 do 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 kod 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

Kod oralne i parenteralne primjene ponovljenih doza tramadola, tijekom 6 – 26 tjedana u štakora i pasa, te oralne primjene tijekom 12 mjeseci u pasa, hematološka, kliničko-kemijska i histološka istraživanja nisu našla dokaze promjena koje bi se mogle povezati sa supstancom. Nakon velikih doza, znatno iznad terapijskog raspona, manifestirale su se promjene vezane za središnji živčani sustav: nemir, salivacija, konvulzije i smanjen prirast tjelesne mase. Štakori su tolerirali oralne doze od 20 mg/kg, a psi od 10 mg/kg tjelesne mase, dok su pri rektalnoj primjeni psi tolerirali 20 mg/kg tjelesne mase, sve bez ikakvih reakcija.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan pa navise uzrokovale toksične učinke u ženki, te povećale smrtnost mladunaca. Usporen razvoj potomstva pokazao se u obliku poremećaja okoštavanja, kao i odgođenog otvaranja očiju i vaginalnog otvora. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka. Nakon velikih doza (od 50 mg/kg/dan, pa navise) u ženki je zabilježena smanjena plodnost. U ženki kunića su uočeni toksični učinci kod doza tramadola od 125 mg/kg tjelesne mase pa navise, dok su kod potomstva uočene anomalije kostura.

U nekima od brojnih *in vitro* sistema ispitivanja, bilo je dokaza o mutagenom učinku, dok *in vivo* ispitivanja nisu ukazala na takve učinke. Prema dosadašnjim podacima, tramadol se može svrstati u nemutagene supstance.

Ispitivanja karcinogenog potencijala tramadol hidroklorida obavljena su na štakorima i miševima. U štakora nije bilo dokaza o porastu broja tumora koji bi bio vezan za supstancu. U studijama s miševima došlo je do povećane incidencije adenoma jetrenih stanica u muških životinja (nesignifikantni porast, ovisno o dozi, od 15 mg/kg pa navise), kao i do porasta broja plućnih tumora u ženki, kod svih doznih skupina (statistički značajno, te neovisno o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
povidon
talk
magnezijev stearat

kapsula, tvrda:

želatina
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

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

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 tvrdih kapsula u smeđoj plastičnoj bočici sa sigurnosnim 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-231277570

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. veljače 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. listopada 2024.

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