

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tramadol Krka 50 mg otopina za injekciju/infuziju
Tramadol Krka 100 mg otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tramadol Krka 50 mg otopina za injekciju/infuziju
1 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 50 mg tramadolklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 0,701 mg natrija.

Tramadol Krka 100 mg otopina za injekciju/infuziju
2 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 100 mg tramadolklorida.
1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg tramadolklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju
Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih stranih čestica.

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

Ako nije drugačije propisano, Tramadol Krka otopinu za injekciju/infuziju treba primijeniti na sljedeći način:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Oblik doziranja	Jednokratna doza	Maksimalna dnevna doza
Tramadol Krka 50 mg otopina za injekciju/infuziju	50 do 100 mg svakih 4 do 6 sati (1 do 2 ampule) (vidjeti dio 5.1.)	400 mg (do 8 ampula) (vidjeti dio 5.1.)

H A L M E D
30 - 10 - 2024
O D O B R E N O

Tramadol Krka 100 mg otopina za injekciju/infuziju	100 mg svakih 4 do 6 sati (1 ampula) (vidjeti dio 5.1.)	400 mg (do 4 ampule) (vidjeti dio 5.1.)
--	---	---

Ako se bol ne ublaži dovoljno nakon primjene jednokratne doze od 50 mg tramadolklorida unutar 30 do 60 minuta, može se dati druga jednokratna doza od 50 mg.

Ako u slučaju jake boli postoji vjerojatnost da će biti potrebna veća doza, veća se jednokratna doza Tramadol Krka otopine za injekciju/infuziju (100 mg tramadolklorida) može dati kao početna doza.

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

Pedijatrijska populacija

Tramadol Krka otopina za injekciju/infuziju nije prikladna za primjenu u djece mlađe od godinu dana (vidjeti dio 5.1.).

Djeci u dobi od 1 do 11 godina daje se 1 do 2 mg tramadolklorida na kilogram tjelesne mase kao jednokratna doza. Općenito treba odabrati najnižu učinkovitu dozu za analgeziju. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 8 mg po kg tjelesne mase ili 400 mg. Treba dati nižu od dvije doze.

U tu se svrhu Tramadol Krka 50 mg ili Tramadol Krka 100 mg otopina za injekciju/infuziju razrijedi vodom za injekcije. Za informacije o odgovarajućim razrjeđenjima pogledajte dio 6.6.

Stariji bolesnici

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

Bubrežna insuficijencija/dijaliza i insuficijencija jetre

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

Napomena

Preporučeno doziranje predstavlja samo smjernice. Za liječenje kronične boli, Tramadol Krka otopina za injekciju/infuziju treba se primijeniti u skladu s fiksnim planom doziranja.

Način primjene

Tramadol Krka otopina za injekciju/infuziju se može primijeniti intravenskom injekcijom ili infuzijom, intramuskularno ili subkutano.

Otopinu za injekciju treba primijeniti polagano, tj. 1 ml Tramadol Krka otopine za injekciju/infuziju (što odgovara 50 mg tramadolklorida) u minuti ili razrijediti u infuzijskoj otopini i dati infuzijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Trajanje liječenja

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

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Tramadol Krka, 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 ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

Tramadol Krka otopina za injekciju/infuziju je kontraindicirana:

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

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

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji istodobno uzimaju lijekove s depresivnim učinkom na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.5.) te ako se značajno prekorači preporučena doza (vidjeti dio 4.9.) jer se u ovim situacijama ne može isključiti mogućnost respiratorne depresije.

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

Serotoninski sindrom

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

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

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

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

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u

H A L M E D
30 - 10 - 2024
ODOBRENO

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.

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 Tramadol Krka. Ponavljana primjena lijeka Tramadol Krka 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 Tramadol Krka 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 Tramadol Krka 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 za zamjensku terapiju ovisnosti. Ne ublažava simptome ustezanja morfinske ovisnosti, iako je opioidni agonist.

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

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

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

Metabolizam putem CYP2D6

Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovu 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.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

Rezultati dosad provedenih farmakokinetičkih ispitivanja 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.

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.).

Istodobna primjena Tramadol Krka s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.

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

Istodobna terapijska primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, kao što su SSRI, SNRI, MAO inhibitori (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepressivi i mirtazapin, može uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

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

Drugi lijekovi koji 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 ispitana (vidjeti dio 4.8.).

U ograničenom broju ispitivanja, predoperativna i postoperativna primjena antiemetika ondansetrona, antagonista receptora 5-HT₃, povećala je potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

Otpriblike 0,1% doze tramadola kojeg uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3% doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i onda kada se pravilno uzima uz pridržavanje uputa, tramadol može uzrokovati somnolenciju i omaglicu te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje drugih psihotropnih tvari, posebno alkohola.

4.8. Nuspojave

Brza intravenska primjena može biti povezana s većom incidencijom nuspojava te ju stoga treba izbjegavati.

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

Učestalost nuspojava definira se prema kategorijama učestalosti:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

- Vrlo rijetko (<1/10 000)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost/nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko: alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje, angioneurotski edem) i anafilaksija
Srčani poremećaji	manje često: učinci na kardiovaskularnu regulaciju (palpitacije, tahikardija). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom. rijetko: bradikardija
Pretrage	rijetko: povišen krvni tlak
Krvožilni poremećaji	manje često: učinci na kardiovaskularnu regulaciju (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često: omaglica često: glavobolja, somnolencija rijetko: parestezija, tremor, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna kordinacija, sinkopa, poremećaj govora Konvulzije su nastupile uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobnog liječenja s lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). nepoznato: serotoninski sindrom
Poremećaj metabolizma i prehrane	rijetko: promjene apetita nepoznato: hipoglikemija
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 (ovisno o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja). One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično veselo raspoloženje, povremeno disforiju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost), te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (npr. promjene u shvaćanju i prepoznavanju što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Može nastati ovisnost. ¹ Simptomi apstinencijskih reakcija, 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 zabilježeni u vrlo rijetkim slučajevima prilikom prekida uzimanja tramadola uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, šum u uhu te neuobičajne simptome na SŽS-u (npr. konfuzija, deluzije,

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

¹ Ponavljana primjena lijeka Tramadol Krka 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Liječenje

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

<p style="text-align: center;">H A L M E D 30 - 10 - 2024 ODOBRENO</p>
--

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, ostali opioidi; ATK oznaka N02AX02

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Tramadol je opioidni analgetik s centralnim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist na μ , δ i κ opioidnim receptorima s većim afinitetom za μ receptor. Ostali mehanizmi koji pridonose njegovom analgetskom učinku su inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina i povećanje oslobađanja serotonina.

Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfija, analgetske doze tramadola u širokom rasponu ne dovode do respiratorne depresije. Također je manji utjecaj na gastrointestinalni motilitet. Učinci na kardiovaskularni sustav obično su blagi. Zabilježeno je da jačina tramadola iznosi 1/10 do 1/6 jačine morfija.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne primjene tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina.

Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključivale su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Više od 90% tramadola se apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70%, bez obzira na istodobno uzimanje hrane. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog malog učinka prvog prolaska. Učinak prvog prolaska nakon oralne primjene iznosi najviše 30%.

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

Distribucija

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

Tramadol prolazi kroz krvno-moždano i placentarnu barijeru. U majčinu mlijeku su otkrivene vrlo male količine lijeka i njegovog O-desmetil derivata (0,1% odnosno 0,02% od primijenjene doze).

Biotransformacija

U ljudi se tramadol većinom metabolizira N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-

demetilacije s glukuronskom kiselinom. Samo je O-dezmetiltramadol farmakološki aktivan. Postoje značajne individualne razlike u broju ostalih metabolita. Dosad je u urinu nađeno 11 metabolita. Ispitivanja na životinjama su pokazala da je O-dezmetiltramadol jači od osnovne supstance za faktor 2-4. Njegovo poluvrijeme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) iznosi 7,9 sati (raspon 5,4–9,6 sati) i približno je jednako poluvremenu eliminacije tramadola.

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

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se potpuno izlučuju putem bubrega. Kumulativno izlučivanje putem urina iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ iznosi otprilike 6 sati bez obzira na način primjene. U bolesnika starijih od 75 godina ono se može produžiti za faktor od otprilike 1,4.

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

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

Odnos između koncentracije u serumu i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali znatno varira u pojedinim slučajevima. Koncentracija od 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 višekratne doze u ispitanika od 1 do 16 godine starosti općenito slične kao u odraslih, kad se doza prilagodi po tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću u djece od 8 godina i manje.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se stopa formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava u novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena u odraslih, u djece dostiže oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primjene tramadola tijekom 6-26 tjedana u štakora i pasa te oralne primjene tijekom 12 mjeseci u pasa, provedena hematološka, kliničko-kemijska i histološka ispitivanja nisu pružila dokaze za promjene povezane s tramadolom. Manifestacije na središnjem živčanom sustavu (nemir, salivacija, konvulzije te smanjeno dobivanje na težini) pojavile su se tek nakon visokih doza koje su bile znatno iznad terapijskog raspona. Štakori i psi su bez ikakvih reakcija podnosili oralne doze od 20 mg/kg i 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 navise 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 plodnost. Nakon većih doza (od 50 mg/kg/dan navise) ženke su pokazale smanjenu stopu trudnoće. U zečeva je došlo do toksičnih učinaka u ženki pri dozama od 125 mg/kg navise, a u potomaka do anomalija kostura.

U nekim *in vitro* testovima dokazani su mutageni učinci. U *in vivo* studijama nije bilo takvih učinaka.

H A L M E D
30 - 10 - 2024
ODOBRENO

Prema dosadašnjim saznanjima, tramadol se može klasificirati kao nemutagen.

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

natrijev acetat, bezvodni
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi do 25°C sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 4,2%-tni natrijev hidrogenkarbonat
- Ringerova otopina

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 5 dana na temperaturi do 25°C sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 0,9%-tni natrijev klorid
- 0,18%-tni natrijev klorid i 4%-tna glukoza (dekstroza)
- spojevi natrijeva laktata
- 5%-tna glukoza (dekstroza)

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tramadol Krka 50 mg otopina za injekciju/infuziju

5 staklenih ampula sa po 1 ml otopine, svaka ampula obilježena plavim prstenom

Tramadol Krka 100 mg otopina za injekciju/infuziju

5 staklenih ampula sa po 2 ml otopine, svaka ampula obilježena zelenim prstenom

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tramadol Krka otopina za injekciju/infuziju može se miješati u rasponu koncentracija od 0,2 mg/ml

H A L M E D
30 - 10 - 2024
ODOBRENO

do 5,0 mg/ml do 24 sata s 4,2%-tnim natrijevim hidrogenkarbonatom i Ringerovom otopinom i do 5 dana sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 0,9%-tni natrijev klorid
- 0,18%-tni natrijev klorid i 4%-tna glukoza
- spojevi natrijeva laktata
- 5%-tna glukoza

Sljedeći pregled pokazuje koncentracije koje se postižu nakon razrjeđivanja s vodom za injekcije.

Razrjeđenje Tramadol Krka 50 mg otopine za injekciju/infuziju i Tramadol Krka 100 mg otopine za injekciju/infuziju:

s vodom za injekcije		dobiju se sljedeće koncentracije
Tramadol Krka 50 mg otopina za injekciju/infuziju	Tramadol Krka 100 mg otopina za injekciju/infuziju	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Primjer: Djetetu čija tjelesna masa iznosi 45 kg želi se dati 1,5 mg tramadolklorida na kg tjelesne mase. Potrebna je doza od 67,5 mg tramadolklorida. U tu se svrhu 2 ml Tramadol Krka 50 mg otopine za injekciju/infuziju (što odgovara dvjema 1 ml ampulama) ili 2 ml Tramadol Krka 100 mg otopine za injekciju/infuziju (što odgovara jednoj 2 ml ampuli) razrijedi s 4 ml vode za injekcije. Tako se dobije koncentracija od 16,7 mg tramadolklorida na 1 ml. Nakon toga daje se 4 ml (oko 67 mg tramadolklorida) razrijeđene otopine.

Neiskorišten sadržaj otvorenih ampula Tramadol Krka otopine za injekciju/infuziju mora se baciti.

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 50 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-883684879

Tramadol Krka 100 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-380362751

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.01.1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

H A L M E D
30 - 10 - 2024
ODOBRENO

30. listopada 2024.

H A L M E D
30 - 10 - 2024
ODOBRENO