

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tramadol Krka 100 mg čepići

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki čepić sadrži 100 mg tramadolklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Čepić.

Bjelkasti, cilindrični, zašiljeni čepić, načinjen od masti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika.

Općenito treba odabrati najnižu učinkovitu dozu koja uklanja bol. Ukupna dnevna doza od 400 mg djelatne tvari se ne smije prekoračiti, osim u posebnim okolnostima.

Odrasli i djeca starija od 12 godina

1 čepić od 100 mg. Ponoviti dozu svakih 4 do 6 sati.

Tramadol se ni pod kojim uvjetima ne smije davati duže nego što je to apsolutno potrebno. Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija boli s tramadolom, s obzirom na prirodu i težinu bolesti, moraju se pažljivo i redovito provoditi kontrole (uz prekide liječenja, ako je potrebno) kojima se utvrđuje je li i u kojoj mjeri potrebno daljnje liječenje.

Pedijatrijska populacija

Tramadol čepići nisu prikladni za djecu mlađu od 12 godina.

Stariji bolesnici

U slučaju kroničnih bolova obično nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika dobi do 75 godina u kojih se klinički ne manifestira jetrena ili bubrežna insuficijencija. U starijih bolesnika čija dob prelazi 75 godina eliminacija se može produžiti. Zbog toga se, ukoliko je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

Bubrežna insuficijencija/dijaliza i oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom eliminacija tramadola je odgođena. U ovih bolesnika treba pažljivo uzeti u obzir produljenje intervala doziranja u skladu s potrebama bolesnika.

Način primjene

Za rektalnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima.
- bolesnici s epilepsijom koja se liječenjem adekvatno ne kontrolira.
- bolesnici koji dobivaju MAO inhibitore ili koji su ih uzimali tijekom posljednjih 14 dana.
- ne smije se primjenjivati 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 šoku, sa smanjenom svijesti nepoznata uzroka, poremećajima dišnoga centra ili funkcije, u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

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

U bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji u isto vrijeme uzimaju lijekove koji imaju centralno depresivno djelovanje (vidjeti dio 4.5) ili ako je preporučena maksimalna doza značajno prekoračena (vidjeti dio 4.9), liječenje bi se trebalo provoditi uz oprez budući se pod tim uvjetima respiratorna depresija ne može isključiti.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena gornja dnevna doza tramadola (400 mg).

Dodatno, tramadol može povećati rizik od napadaja u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s epilepsijom ili osobe koje su sklone napadajima, smiju se liječiti tramadolom samo ako su okolnosti takve da je to neophodno potrebno.

Prilikom dugotrajne primjene ipak se mogu razviti psihička i fizička ovisnost. U bolesnika koji su skloni zlouporabi opioida tramadol se može primjenjivati samo u kratkim vremenskim razdobljima i pod stalnim liječničkim nadzorom.

Tramadol nije prikladan za zamjensku terapiju ovisnosti. Iako je agonist opioida, tramadol ne može potisnuti simptome ustezanja morfina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

U slučaju prethodne medikacije s 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 s tramadolom.

Istodobnom primjenom tramadola s drugim lijekovima koji imaju centralno depresivno djelovanje, uključujući alkohol, može se pojačati učinak na centralni živčani sustav (vidjeti dio 4.8).

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja, koja su do sada provedena, pokazali su nakon istodobne ili prethodne primjene cimetidina (inhibitor enzima) nastanak kliničkih relevantnih interakcija. Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (aktivator enzima) može smanjiti analgetički učinak i smanjiti trajanje djelovanja.

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

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

Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičnih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitora (vidjeti dio 4.3), tricikličkih antidepresiva i mirtazapina može uzrokovati serotoninisku toksičnost. Serotoninski sindrom je vjerojatan kada je uočeno jedno od sljedećeg:

- spontani klonus
- inducibilni ili okularni klonus s agitacijom ili pojačanim znojenjem
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura > 38 °C te inducibilni ili okularni klonus.

Prestanak uzimanja serotonergičnih lijekova obično brzo donosi poboljšanje. Liječenje ovisi o prirodi i težini simptoma.

Tijekom istodobnog liječenja s tramadolom i derivatima kumarina (npr. varfarinom) valja oprezno postupati jer je zabilježeno da je u nekih bolesnika došlo do povećanja vrijednosti INR praćeno značajnim krvarenjem i ekhimozama.

Postoji mogućnost da drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, inhibiraju metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Nije ispitana klinička važnost takve interakcije (vidjeti dio 4.8).

U ograničenom je broju ispitivanja u bolesnika s postoperativnom boli bila povećana potreba za tramadolom uslijed predoperativne ili postoperativne primjene antiemetika ondansetrona, antagonista receptora 5-HT₃.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama otkrila 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 neškodljivosti tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati u trudnica.

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

Dojenje

Tijekom dojenja se oko 0,1% lijeka izlučuje u mlijeko. Tramadol se ne preporučuje tijekom dojenja. Jedna doza ne zahtijeva prekid dojenja.

Plodnost

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet ne upućuju na utjecaj na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i kada se koristi u skladu s uputama, tramadol može izazvati nuspojave poput pospanosti i omaglice koje mogu utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To je osobito izraženo ukoliko se istodobno konzumira i alkohol ili druge psihotropne tvari.

4.8 Nuspojave

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

Učestalost nuspojava definirana je 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)
-

Poremećaji imunološkog sustava

rijetko: alergijske reakcije (dispneja, bronhospazam, angioneurotski edem) i anafilaksija

Poremećaji metabolizma i prehrane

rijetko: promjene apetita

nepoznato: hipoglikemija

Psihijatrijski poremećaji

rijetko: halucinacije, konfuzno stanje, poremećaj sna, anksioznost, noćne more.

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, ponekad disforiju - loše raspoloženje), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost), te promjene kognitivnih i osjetilnih funkcija (primjerice promjene u shvaćanju i prepoznavanju što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja). Moguć je razvoj ovisnosti, simptomi ustezanja, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kako slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor, probavne smetnje. Drugi simptomi, koji su zabilježeni u vrlo rijetkim slučajevima prilikom prekida uzimanja tramadola, uključuju: napade panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus te neuobičajne simptome na SŽS-u (kao što su konfuzija, deluzije, personalizacija, derealizacija, paranoja).

Poremećaji živčanog sustava

vrlo često: omaglica

često: glavobolja, somnolencija

rijetko: parestezije, tremor, respiratorna depresija, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacije, sinkopa, poremećaji govora

Epileptiformne su konvulzije nastupile uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobnog liječenja s lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Poremećaji oka

rijetko: zamućen vid, midrijaza

Srčani poremećaji

manje često: poremećaj srčane regulacije (palpitacije, tahikardija)

rijetko: bradikardija, hipertenzija

Krvožilni poremećaji

manje često: poremećaj srčane regulacije posturalna hipotenzija, kardiovaskularni kolaps).

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

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

rijetko: respiratorna depresija, dispneja

Prijavljeni su slučajevi pogoršanja astme iako uzročno-posljedična veza nije dokazana.

Ako se preporučene doze znatno prekorače te se istodobno daju i druge tvari koje imaju centralno depresivno djelovanje (vidjeti dio 4.5), može doći do respiratorne depresije.

Poremećaji probavnog sustava

vrlo često: mučnina

često: povraćanje, suha usta, konstipacija

manje često: nagon na povraćanje, želučani problemi (osjećaj pritiska u želucu, nadutost), proljev

Poremećaji jetre i žuči

Zabilježeno je da je u nekoliko izoliranih slučajeva došlo do povećanja vrijednosti jetrenih enzima, što je bilo vremenski povezano s terapijskom primjenom tramadola.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

često: znojenje

manje često: kožne reakcije (svrbež, osip, urtikarija)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

rijetko: motorička slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

rijetko: poremećaj mokrenja (poremećaj izlučivanja urina, dizurija, retencija urina)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

često: umor

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nakon intoksikacije tramadolom u načelu se mogu očekivati simptomi koji nalikuju simptomima 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.

Liječenje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, opioidi; ATK oznaka: N02AX02

Mehanizam djelovanja/Farmakodinamički učinci

Tramadol je opioidni analgetik s centralnim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist na opioidnim receptorima μ , δ i κ s većim afinitetom za μ -receptor. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetskom učinku jesu inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina te povećanje 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 (jedna desetina) do 1/6 (jedna šestina) jačine morfina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon rektalne primjene, tramadol se brzo i gotovo potpuno apsorbira. Prosječna raspoloživost nakon rektalne primjene iznosi 80%. Serumaska koncentracija od 100 ng/l (najmanja vrijednost koja ima analgetski učinak) postiže se približno za 0,8 sati i traje oko 6 sati.

Distribucija

Tramadol ima veliki afinitet za tkiva ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Tramadol se veže na proteine plazme 20%.

Nakon primjene jednokratne oralne doze tramadola od 100 mg u obliku kapsula ili tableta u mladih zdravih dobrovoljaca, unutar približno 15 do 45 minuta mogle su se utvrditi koncentracije u plazmi unutar srednje vrijednosti C_{max} od 280 do 208 mkg/L i T_{max} od 1,6 do 2 sata.

Tramadol prolazi krvno-moždanu barijeru i placentarne barijere. Supstancija i njezin O-desmetil derivat mogu se u vrlo malim količinama naći u majčinu mlijeku (0,1%, odnosno 0,02% primijenjene doze).

Biotransformacija

U ljudi se tramadol metabolizira uglavnom N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-dezmetiltramadol. Između drugih metabolita ima mnogo pojedinačnih kvantitativnih razlika. Do sada je u urinu detektirano jedanaest metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-dezmetiltramadol za faktor 2- 4 jači od matične supstancije. Njegovo poluvrijeme eliminacije, $t_{1/2\beta}$, (6 zdravih dobrovoljaca) iznosi 7,9 sati (u rasponu od 5,4 – 9,6 sati) i približno je jednako onome tramadola.

Inhibicija jednoga ili oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6, koji su uključeni u biotransformaciju tramadola, može negativno utjecati na koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi. Klinički relevantne interakcije nisu do sada prijavljene.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2\beta}$ iznosi oko 6 sati bez obzira na način primjene. U bolesnika starijih od 75 godina ono se može produljiti za faktor od oko 1,4.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se potpuno izlučuju preko bubrega. Kumulativno izlučivanje u urinu iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvrijeme se može malo produljiti. U bolesnika s cirozom jetre utvrđena su poluvremena eliminacije od $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-dezmetiltramadol), a u jednom ekstremnom slučaju od 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika s renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <5 ml/min) vrijednosti su bile $11 \pm 3,2$ h te $16,9 \pm 3$ h, a u jednom ekstremnom slučaju 19,5 h, odnosno 43,2 h.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Odnos između koncentracija u serumu i analgetskog učinka ovisi o dozi, no u pojedinim izoliranim slučajevima znatno varira. Koncentracija u serumu od 100 – 300 ng/ml obično je djelotvorna.

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 visokih doza koje su bile znatno više od terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije te smanjeno dobivanje na težini. Štakori i psi podnosili su bez ikakvih reakcija oralne doze od 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg tjelesne težine, a psi rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan naviše 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 viših 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 (dozom uvjetovan, nesignifikantan porast počevši od doze od 15 mg/kg naviše), te porast pulmonarnih tumora u ženka u svim dozirnim skupinama (signifikantan, ali ne ovisi o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tvrda mast

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom spremniku.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Strip (Al/PE): 5 čepića, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-767374749

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. studenog 2004.

Datum posljednje obnove: 30. srpnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj 2015.