

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

▲ **TRAMADOL HF**
50 mg, kapsula, tvrda
tramadol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži:
tramadol-hidrohlorid 50 mg

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
Dvodjelne, neprovidne, žute želatinske kapsule, ispunjene praškom bijele do skoro bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija umjerenog do jakog bola.

4.2. Doziranje i način primjene

Prije početka terapije sa opioidnim analgeticima, potrebno je konsultovanje i savjetovanje pacijenta o prekidu terapije tramadolom kako bi se umanjio rizik od pojave zavisnosti ili simptoma odvikavanja (vidjeti odjeljak 4.4).

Doziranje

Doziranje treba prilagoditi intenzitetu bola i individualnom odgovoru pacijenta na lijek. U terapiji treba koristiti najmanju efikasnu dozu za postizanje analgezije. Dnevnu dozu od 400 mg tramadol-hidrohlorida ne treba prekoračiti, osim kod određenih kliničkih stanja.

Ukoliko nije drugačije propisano, lijek TRAMADOL HF se dozira na sljedeći način:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Akutni bol: Uobičajeno je potrebna početna doza od 100 mg. Nakon toga se nastavlja sa dozama od 50 mg ili 100 mg, na 4 - 6 sati. Dužina liječenja treba da bude u skladu sa kliničkim potrebama (vidjeti odjeljak 5.1)

Bol udružen sa hroničnim stanjima: Početna doza je 50 mg, a zatim se doza prilagođava jačini bola. Treba redovno procjenjivati da li postoji potreba za nastavljanjem terapije tramadolom, jer su prijavljeni apstinencijalni simptomi i zavisnost od lijeka (*vidjeti odjeljak 4.4.*).

Djeca

TRAMADOL HF kapsule nisu pogodne za djecu mlađu od 12 godina.

Pacijenti starije životne dobi

Prilagođavanje doze obično nije potrebno kod pacijenata do 75 godina starosti koji nemaju klinički manifestnu hepatičku ili renalnu insuficijenciju. Kod pacijenata starijih od 75 godina eliminacija lijeka može biti produžena, te se mora produžiti interval doziranja lijeka u skladu sa potrebama pacijenta.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre ili bubrega / pacijenti na dijalizi

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i/ili jetre eliminacija tramadola je produžena. Kod ovih pacijenata treba pažljivo razmotriti povećanje intervala doziranja u skladu sa potrebama pacijenta.

Način primjene

Peroralna primjena.

TRAMADOL HF kapsulu treba progutati cijelu, uz dosta tečnosti i bez djeljenja i žvakanja, sa ili bez hrane.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom tramadol potrebno je sa bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tokom liječenja potreban je čest kontakt između ljekara 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 postepeno smanjivanje doze 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 HF je kontraindikovano u sljedećim situacijama:

- Preosjetljivost na tramadol ili na bilo koju pomoćnu supstancu u lijeku (vidjeti odjeljak 6.1).
- Akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili drugim psihotropnim lijekovima.
- Istovremena primjena sa MAO inhibitorima ili primjena u intervalu do 14 dana nakon prekida terapije ovim lijekovima (vidjeti poglavlje 4.5)
- Epilepsija, koja nije adekvatno kontrolisana odgovarajućom terapijom
- U liječenju odvikavanja (apstinencijskog sindroma) od narkotika.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Tramadol sa posebnim oprezom treba koristiti kod pacijenata sa opioidnom zavisnošću, kod pacijenata sa povredama glave, u šoku, kod pacijenata sa poremećajem svijesti različitog porijekla, poremećajem funkcije respiratornog centra, povišenim intrakranijalnim pritiskom.

Kod pacijenata koji su osjetljivi na opijate tramadol treba koristiti uz oprez.

Istovremena primjena tramadola i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje tih sedativnih lijekova treba biti rezervirano za pacijente za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju tramadola istovremeno sa sedativnim lijekovima, treba koristiti najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, snažno se preporučuje obavijestiti pacijente i njihove njegovatelje da budu svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Konvulzije su prijavljene kod pacijenata koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se povećava pri dnevnim dozama većim od preporučenih (400 mg). Pored toga, tramadol može povećati rizik od konvulzija kod pacijenata koji koriste druge lijekove koji snižavaju prag za nastanak konvulzija (vidjeti odjeljak 4.5). Pacijenti sa epilepsijom ili pacijenti sa sniženim pragom za pojavu konvulzija se mogu liječiti ovim lijekom samo u izuzetnim slučajevima.

Oprez je potreban i kada se lijek primjenjuje kod pacijenata sa respiratornom depresijom, ili ukoliko se istovremeno primjenjuju lijekovi depresori CNS-a (vidjeti odjeljak 4.5), ili ukoliko je preporučena doza značajno prekoračena (vidjeti odjeljak 4.9), obzirom da se u ovim situacijama ne može sa sigurnošću isključiti mogućnost pojave respiratorne depresije.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tokom spavanja (CSA, eng. *central sleep apnea*) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Upotreba opioida povećava rizik od CSA u

zavisnosti od doze. Kod pacijenata kod kojih je prisutna CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, potencijalno opasno stanje, zabilježeno je kod pacijenata koji primaju tramadol u kombinaciji sa drugim serotonergičkim agensima ili tramadolom (vidjeti odjeljke 4.5, 4.8 i 4.9).

Ako je istovremeno liječenje sa drugim serotonergičkim agensima klinički opravdano, preporučuje se pažljivo posmatranje pacijenta, posebno tokom inicijalnog tretmana i povećanja doze.

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

Serotoninski sindrom je vjerovatan ukoliko je prisutan jedan od sljedećih simptoma:

- spontani klonus
- inducibilni ili okularni klonus sa agitacijom ili dijforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertoniya i tjelesna temperatura veća od 38° C i inducibilni okularni klonus.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba uzeti u obzir smanjenje doze ili prekid terapije, zavisno o težini simptoma. Prekid terapije serotonergičkim lijekovima, obično donosi brzo poboljšanje.

Tolerancija i poremećaj upotrebe opioida (zloupotreba i zavisnost)

Tolerancija, fizička i psihička zavisnost te poremećaj upotrebe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je tramadol. Ponavljana primjena lijeka tramadol može dovesti do OUD-a. Viša doza i duže trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zloupotreba ili namjerna pogrešna primjena lijeka tramadol može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je kod bolesnika sa ličnom ili porodičnom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja upotrebe psihoaktivnih supstanci (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), kod trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika sa ličnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Prije početka liječenja lijekom tramadol i tokom liječenja potrebno je sa bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tokom liječenja bolesnika je potrebno upoznati sa rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate ljekaru.

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

Kliničku potrebu za analgezijom je potrebno redovno preispitivati.

Apstinencijalni sindrom (sindrom odvikavanja)

Prije započinjanja terapije bilo kojim opioidnim analgeticima, potrebno je razgovarati sa pacijentima kako bi se odredila strategija okončanja terapije tramadolom.

Apstinencijalni sindrom se može javiti pri naglom prekidu terapije ili smanjenju doze. Kada pacijentu više nije potrebna terapija, savjetuje se postepeno smanjenje doze kako bi se apstinencijalni simptomi sveli na minimum. Smanjenje visoke doze može potrajati sedmicama pa i mjesecima.

Apstinencijalni sindrom kod opioidnih lijekova karakteriše nešto ili sve od navedenog: nemir, lakrimacija, rinoreja, zijevanje, znojenje, jeza, mialgija, midrijaza i palpitacije. Mogu se javiti i drugi simptomi kao što su: razdražljivost, uznemirenost, anksioznost, hiperkinezija, podrhtavanje, slabost, nesanica, anoreksija, bolovi u stomaku, mučnina, povraćanje, dijareja, povišen krvni pritisak, povećana brzina disanja ili otkucaji srca.

Ukoliko žene koriste ovaj lijek tokom trudnoće, postoji rizik od pojave neonatalnog apstinencijalnog sindroma kod njihovih novorođenčadi.

Tramadol nije pogodan kao zamjena kod pacijenata zavisnih od opioida. Iako je tramadol opioidni agonist, on ne može suprimirati apstinencijalne simptome nakon prekida primjene morfina.

Hiperalgezija

Hiperalgezija može biti dijagnostikovana ako pacijent na dugotrajnoj terapiji opioidima ima povećane bolove.

To se može kvalitativno i anatomske razlikovati od bola vezanog za napredovanje bolesti ili probijajućih bolova koji su rezultat razvijanja tolerancije na opioide. Bol povezan sa hiperalgezijom često je više raširen od prethodno prisutnih bolova i po kvalitetu manje definisan. Simptomi hiperalgezije se mogu riješiti smanjenjem doze opioida.

CYP2D6 metabolizam

Tramadol se metaboliše u jetri pod uticajem enzima CYP2D6. Ako pacijent ima deficijenciju ili potpuni nedostatak ovog enzima ne može se dobiti odgovarajući analgetski efekat. Procjenjuje se da do 7% ljudi bijele rase mogu da imaju ovaj nedostatak. Međutim, ako pacijent ima posebno brz metabolizam postoji rizik razvoja neželjenih reakcija toksičnosti opioida čak i u dozama koje se često preporučuju.

Opšti simptomi opioidne toksičnosti su konfuzija, pospanost, plitko disanje, sužene zjenice oka, mučnina, povraćanje, zatvor i gubitak apetita. U ozbiljnim slučajevima mogu se pojaviti i simptomi cirkulatorne i respiratorne depresije koji mogu biti opasni po život i veoma rijetko su sa fatalnim ishodom. Procjene rasprostranjenosti pacijenata sa brzim metabolizmom u različitim populacijama prikatan su sljedećoj tabeli:

Populacija	Rasprostranjenost %
Afrička/Etiopska	29 %
Amerikanci afričkog porijekla	3.4% - 6.5 %
Azijska	1.2% - 2 %
Ljudi bijele rase	3.6% - 6.5%
Grci	6.0%
Mađari	1.9%
Ljudi iz sjeverne Evrope	1% - 2%

Post-operativna primjena kod djece

Objavljeni su podaci u literaturi da je postoperativno primjenjen tramadol kod djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje tokom spavanja doveo do dejstava koja su bila opasna po život. Kada se tramadol daje djeci za uklanjanje postoperativnog bola treba primjeniti najveći oprez sa pažljivim praćenjem simptoma opioidne toksičnosti uključujući respiratornu depresiju.

Djeca sa oslabljenom respiratornim funkcijom

Primjena tramadola se ne preporučuje kod djece koja bi mogla da imaju oslabljenu respiratornu funkciju zbog nervnomišićnih poremećaja, ozbiljnih kardioloških ili respiratornih stanja, infekcija gornjeg respiratornog trakta ili pluća, višestrukih povreda ili ozbiljnih hirurških procedura. Ovi faktori mogu da pogoršaju simptome opioidne toksičnosti.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu povremeno izazvati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva nadzor pacijenta i substitucionu terapiju glukokortikoidima. Simptomi akutne ili hronične adrenalne insuficijencije mogu biti, npr. izražen abdominalni bol, mučnina i povraćanje, snižen krvni pritisak, izrazit umor, smanjenje apetita i gubitak tjelesne mase.

Ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Tramadol se ne smije primjenjivati istovremeno sa MAO inhibitorima (vidjeti odjeljak 4.3).

Pri primjeni MAO inhibitora u periodu do 14 dana prije primjene opioida petidina, registrovane su po život opasne interakcije na nivou centralnog nervnog sistema, respiratornog i kardiovaskularnog sistema. Slične interakcije se ne mogu isključiti pri primjeni tramadola i MAO inhibitora.

Istovremena primjena tramadola sa drugim depresorima CNS, uključujući alkohol, može dovesti do potenciranja depresornog dejstva na CNS (vidjeti odjeljak 4.8).

Istovremena primjena lijeka tramadol sa gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.

Istovremena primjena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili drugi respiratorni ili CNS depresori (npr. drugi opiodi, antitusici ili supstitucijska terapija, barbiturati, antipsihotici, H1-antihistaminici, alkohol) povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog dejstva na

centralni nervni sistem (vidjeti odjeljak 4.8).. Stoga, ako se donese odluka o istovremenom propisivanju tramadola sa respiratornim ili CNS depresorima, treba koristiti najnižu efikasnu dozu tramadola, a trajanje istovremene terapije treba biti što kraće moguće.

Antiholinergici

Istovremena primjena lijeka tramadol sa antiholinergicima ili lijekovima sa antiholinergičkim djelovanjem (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, mišićni relaksanti, antiparkinsonici) može dovesti do pojačanih antiholinergičkih neželjenih efekata.

Rezultati do sada sprovedenih farmakokinetičkih studija su pokazali da ne postoje klinički značajne interakcije sa cimetidinom (inhibitor enzima) kada se on primjenjuje u toku ili prije primjene tramadola. Istovremena ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može da smanji analgetički efekat i skрати vrijeme djelovanje tramadola.

Tramadol može da izazove konvulzije i da poveća potencijal za izazivanje konvulzija kod lijekova kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi, antipsihotici i drugi preparati koji snižavaju prag za nastanak konvulzija (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

Istovremena primjena sa serotoninergičkim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitori (vidjeti odjeljak 4.3), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može da dovede do serotoniniskog sindroma, stanja potencijalno opasno po život (vidi odjeljke 4.4 i 4.8).

Potreban je oprez pri primjeni tramadola sa kumarinskim derivatima (npr. varfarinom), jer su prijavljeni slučajevi porasta INR (*eng. International normalized ratio*) sa masivnim krvarenjima i ekhimozama kod nekih pacijenata.

Ostale aktivne supstance koje mogu inhibirati CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerovatno i metabolizam aktivnog metabolita (O-demetilacija). Klinički značaj ove interakcije nije bio ispitivan (vidjeti odjeljak 4.8).

U izvesnom broju studija, preoperativna i postoperativna primjena antiemetika 5-HT3 antagonista ondansetrona je povećala potrebu za tramadolom kod pacijenata sa postoperativnim bolom.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Studije na životinjama sa primjenom visokih doza tramadola su pokazale da ovaj lijek može uticati na organogenezu, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi placentarnu barijeru. Obzirom da nema dovoljno podataka o bezbjednosti primjene tramadola kod trudnica, ne preporučuje se njegova primjena u periodu trudnoće.

Hronična primjena tramadola u periodu trudnoće može dovesti do apstinencijalnih simptoma kod novorođenčadi.

Ako je potrebna upotreba opioda tokom dužeg perioda u trudnoći, pacijenticu treba upoznati sa rizikom od pojave neonatalnog opiodnog apstinencijalnog sindroma i treba obezbijediti odgovarajući tretman.

Tramadol, primjenjen prije ili u toku porođaja, ne utiče na kontraktilnost uterusu.

Primjena lijeka tokom porođaja može izazvati depresiju disanja kod novorođenčeta, pa antidot za dijete treba biti obezbjeđen.

Dojenje

Tramadol ne treba koristiti u periodu dojenja jer se tramadol izlučuje u majčino mlijeko i može izazvati depresiju disanja kod novorođenčeta.

Fertilitet

Postmarketinško praćenje nije pokazalo da tramadol utiče na fertilitet. Studije na životinjama nisu pokazale uticaj tramadola na fertilitet.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Čak i kad se koristi prema uputstvu, lijek TRAMADOL HF može da izazove somnolenciju i vrtoglavicu i samim tim da poremeti sposobnost reakcije prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ovo dejstvo je posebno izraženo ukoliko se primjeni istovremeno sa drugim psihotropnim supstancama, a posebno sa alkoholom.

Ovaj lijek može oslabiti kognitivnu funkciju i može uticati na sposobnost pacijenta da upravlja motornim vozilom bezbjedno. Kad se propisuje ovaj lijek, pacijentu je potrebno reći da:

- Ovaj lijek će vjerovatno uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilom
- Ne voze dok ne budu sigurni kako lijek utiče na njih
- Prave prekršaj ako voze pod uticajem ovog lijeka

Međutim, ne biste počinili prekršaj ako:

- je lijek propisan za liječenje nekog medicinskog ili stomatološkog problema i
- uzeli ste ga prema uputstvu koje Vam je dao propisivač ili prema informacijama koje ste dobili uz lijek i
- to nije uticalo na Vašu sposobnost da vozite sigurno.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva koja se mogu javiti su mučnina i vrtoglavica, koja se javljaju kod više od 10% pacijenata.

Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti javljanja i organskom sistemu na sljedeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), veoma rijetka ($< 1/10.000$) i ona čija učestalost nije poznata (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Kardiološki poremećaji:

Povremeno: poremećaj kardiovaskularne regulacije (palpitacije, tahikardija). Ova neželjena dejstva mogu da se jave posebno pri intravenskoj primjeni tramadola i kod pacijenata izloženih fizičkom stresu.

Rijetko: bradikardija.

Ispitivanja:

Rijetko: porast krvnog pritiska

Vaskularni poremećaji:

Povremeno: poremećaj kardiovaskularne regulacije (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Ova neželjena dejstva mogu da se jave posebno pri intravenskoj primjeni tramadola i kod pacijenata izloženih fizičkom stresu.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Rijetko: promjene u apetitu

Nije poznato: hipoglikemija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Rijetko: respiratorna depresija, dispnea.

Ukoliko se prekorače preporučene doze ili se istovremeno primjene drugi lijekovi sa centralnim depresornim dejstvom (vidjeti odjeljak 4.5), može doći do pojave respiratorne depresije.

Registrovano je pogoršanje simptoma astme, ali nije utvrđena uzročna veza sa primjenom tramadola.

Nepoznata učestalost: štucanje

Poremećaji nervnog sistema:

Veoma često: vrtoglavica.

Često: glavobolja, pospanost.

Rijetko: parestezije, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacije, sinkopa, poremećaj govora.

Nepoznata učestalost: serotoniniski sindrom.

Konvulzije se mogu javiti uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola, ili pri istovremenoj primjeni sa lijekovima koji mogu sniziti prag za nastanak konvulzija (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5).

Psihijatrijski poremećaji:

Rijetko: halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirijum, anksioznost i noćni košmari. Psihičke smetnje koje se mogu javiti poslije primjene tramadola variraju u intenzitetu i prirodi (individualno i u zavisnosti od trajanja terapije), i uključuju: promjene raspoloženja (euforija, povremeno i disforija), promjene u aktivnosti (obično suprimirana, povremeno povećana), promjene u kognitivnom ili senzornom kapacitetu (npr. poremećaji ponašanja prilikom donošenja odluka, poremećaji percepcije).

Nepoznato: zavisnost od lijeka (vidjeti odjeljak 4.4)

Poremećaji na nivou oka:

Rijetko: mioza, midrijaza, zamućenje vida.

Gastrointestinalni poremećaji:

Veoma često: mučnina

Često: povraćanje, opstipacija, suvoća usta.

Povremeno: gađenje, iritacija gastrointestinalnog trakta (osjećaj pritiska u abdomenu, osjećaj nadutosti), dijareja.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Često: hiperhidroza

Povremeno: kožne reakcije (pruritus, ospa, urtikarija)

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i kostnog tkiva:

Rijetko: mišićna slabost

Hepatobilijarni poremećaji:

Prijavljeni su izolovani slučajevi porasta vrijednosti enzima jetre koji su vremenski bili povezani sa terapijskom primjenom tramadola.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:

Rijetko: poremećaji mikcije (dizurija i retencija urina)

Imunološki poremećaji:

Rijetko: alergijske reakcije (npr. dispnea, bronhospazam, sviranje u grudima, angioneurotski edem) i anafilaksa

Opšti poremećaji:

Često: malaksalost

Manje često (povremeno): simptomi odvikavanja

Apstinencijalni simptomi, slični apstinencijalnim simptomima nakon obustave opijata, mogu biti: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji se rijetko javljaju kod obustave tramadola su: panični napadi, teška anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajeni simptomi od strane CNS-a (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Zavisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka tramadol može dovesti do razvoja zavisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od zavisnosti o lijeku može varirati zavisno o bolesnikovim individualnim faktorima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može

dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Pacijente treba obavijestiti o znacima i simptomima predoziranja kao i da osiguraju da porodica i prijatelji takođe budu svjesni ovih znakova i da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave.

Simptomi predoziranja

Nakon intoksikacije tramadolom, u načelu se mogu očekivati simptomi koji su slični simptomima nakon trovanja drugim analgeticima (opioidima) sa centralnim delovanjem. Ovi simptomi uključuju posebno miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti do kome, konvulzije i respiratornu depresiju do zastoja disanja i smrti.

Takođe, prijavljen je i serotoniniski sindrom.

Terapija

Sprovođe se opšte hitne terapijske mjere. Treba osigurati prohodnost disajnih puteva (aspiracija!), održavati respiraciju i cirkulaciju u skladu sa simptomima. Antidot za depresiju disanja je nalokson. U ispitivanjima na životinjama, nalokson nije imao efekat na konvulzije. U takvim slučajevima treba dati diazepam intravenski.

U slučaju intoksikacije nakon peroralne primjene, gastrointestinalna dekontaminacija primjenom aktivnog uglja i gastrolavažom preporučuje se samo unutar 2 sata nakon uzimanja tramadola. Nakon isteka ovog vremena, gastrointestinalna dekontaminacija korisna je samo ukoliko su uzete izuzetno velike količine lijeka ili ukoliko su u pitanju tablete sa produženim oslobađanjem.

Tramadol se minimalno otklanja iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga tretman akutne intoksikacije lijekom TRAMADOL HF putem hemodijalize i hemofiltracije nije pogodan za detoksikaciju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici. Opioidi, ostali

ATC kod: N02AX02

Tramadol je analgetik sa centralnim dejstvom. Djeluje kao neselektivni čisti agonista μ , δ i κ opioidnih receptora sa visokim afinitetom za μ receptore. Ostali mehanizmi koji doprinose analgetičkom delovanju su inhibicija preuzimanja noradrenalina u neuronu, kao i pojačano oslobađanje serotoninina.

Tramadol posjeduje antitusički efekt. Suprotno dejstvu morfina, analgetske doze tramadola u širem rasponu ne dovode do respiratorne depresije. Takođe je manje izražen efekt na crevnu peristaltiku. Efekt na kardiovaskularni sistem je neznatan. Jačina tramadola je od 1/10 do 1/6 jačine morfina.

Pedijatrijska populacija

Efekti enteralne i parenteralne primjene tramadola ispitivani su u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala više od 2000 pedijatrijskih pacijenata u dobi od novorođenčadi do 17 godina starosti. Indikacije za liječenje bola proučavane u tim ispitivanjima uključuju bolove posle operacije (uglavnom abdominalne), poslije hirurških vađenja zuba, zbog preloma, opekotina i trauma, kao i druga bolna stanja za koja je verovatno potrebno analgetsko liječenje najmanje 7 dana.

Za pojedinačne doze do 2 mg / kg ili više doza do 8 mg / kg dnevno (do maksimalno 400 mg dnevno), utvrđeno je da je efikasnost tramadola superiorna u odnosu na placebo, i da je superiorna ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili malim dozama morfina. Sprovedena ispitivanja potvrdila su efikasnost tramadola. Bezbjednosni profil tramadola bio je sličan kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata starijih od jedne godine (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Više od 90% tramadola se resorbuje nakon peroralne primjene. Srednje vrijednosti apsolutne bioraspoloživosti su 70% bez obzira na prisustvo hrane. Do razlike između resorbovanog i

raspoloživog nemetabolizovanog tramadola dolazi zbog slabog efekta prvog prolaska kroz jetru, koji nakon peroralne primjene iznosi najviše 30%.

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

Nakon primjene jedne doze tramadola od 100 mg u obliku kapsula ili tableta mladim zdravim dobrovoljcima, koncentracije u plazmi se detektuju nakon 15 do 45 minuta sa C_{max} od 208 do 280 mcg/l i T_{max} od 1,6 do 2 sata.

Tramadol prolazi hematoencefalnu i placentarnu barijeru. Veoma male koncentracije lijeka i njegovog O-desmetil metabolita se nalaze u mlijeku dojilja (0,1%, odnosno 0,02% od primjenjene doze).

Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ je oko 6 sati, bez obzira na način primjene tramadola. Kod pacijenata starijih od 75 godina poluvrijeme eliminacije tramadola može da bude produženo oko 1,4 puta.

Kod ljudi, tramadol se uglavnom metaboliše N- i O- demetilacijom i konjugacijom O-demetilovanog metabolita sa glukuronskom kiselinom. Samo je O-desmetiltramadol farmakološki aktivan. Postoje značajne interindividualne kvantitativne razlike između drugih metabolita. Do sada je pronađeno 11 metabolita u urinu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da je O-desmetiltramadol 2-4 puta jači od matične supstance. Njegovo poluvreme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 sati (opseg 5,4-9,6 č) i slično je kao kod tramadola.

Inhibicija jednog ili oba izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 koji su uključeni u biotransformaciju tramadola može da utiče na koncentraciju tramadola i njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Tramadol i njegovi metaboliti se skoro potpuno izlučuju putem bubrega. Kumulativna urinarna ekskrecija iznosi 90% od ukupne radioaktivnosti primjenjene doze. Poluvrijeme eliminacije može biti malo produženo kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre ili bubrega. Kod pacijenata sa cirozom jetre, poluvrijeme eliminacije iznosilo je $13,3 \pm 4,9$ sati (za tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ sati (za O-desmetiltramadol), a u jednom ekstremnom slučaju 22,3 č, odnosno 36 č. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 5 ml/min) poluvreme eliminacije iznosilo je $11 \pm 3,2$ č i $16,9 \pm 3$ č, a u jednom ekstremnom slučaju 19,5 č, odnosno 43,2 č.

Tramadol ima linearnu farmakokinetiku unutar terapijskog opsega doza.

Veza između koncentracije u serumu i analgetičkog efekta je dozno zavisna, ali u izolovanim slučajevima može značajno da varira. Obično su efikasne koncentracije u serumu od 100 do 300 ng/ml.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon peroralne primjene jedne doze i više doza kod ispitanika starih od 1 do 16 godina pokazala se uglavnom slična onima kod odraslih kada je prilagođavanje doze prema tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću kod djece od 8 godina i manje.

Kod dece mlađe od 1 godine farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana, ali nije u potpunosti okarakterisana. Informacije iz studija koje uključuju ovu starosnu grupu pokazuju da se stopa stvaranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava kod novorođenčadi, a pretpostavlja se da će nivoi aktivnosti CYP2D6 u odraslih, kod djece dostići oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sistemi glukuronidacije i bubrežne funkcije mogu dovesti do sporog eliminisanja i nakupljanja O-desmetiltramadola kod dece mlađe od 1 godine.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nakon ponovljene peroralne i parenteralne primjene tramadola kod pacova i pasa (u toku 6-26 nedelja) i peroralne primjene kod pasa (u trajanju od 12 meseci), hematološka, kliničko-hemijska i histološka ispitivanja nisu pokazala nastanak promjena izazvanih supstancom. Manifestacije od strane CNS-a nastupile su samo nakon velikih doza, koje su bile značajno veće od terapijskog opsega i obuhvatale su: nemir, salivaciju, konvulzije i smanjeno dobijanje na tjelesnoj masi. Pacovi i psi su bez ikakvih reakcija podnosili oralne doze od 20 mg/kg, odnosno 10 mg/kg, a psi rektalne doze od 20 mg/kg.

Kod pacova su doze od 50 mg/kg/dan i veće imale toksično dejstvo na ženke i povećale neonatni mortalitet. Retardacija mladunaca ispoljila se u obliku poremećaja osifikacije i kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Supstanca nije negativno uticala na fertilitet mužjaka. Nakon većih doza (50 mg/kg/dan i većih) kod ženki je zabilježena manja stopa skotnosti. Kod kunića je toksično dejstvo postojalo kod ženki počevši od 125 mg/kg i većim dozama i zabeležene su anomalije skeleta kod mladunaca.

U nekim *in vitro* testovima dokazano je mutageno dejstvo. U ispitivanjima u *in vivo* uslovima nije bilo mutagenih efekata. Tramadol se prema dosadašnjim saznanjima može klasifikovati kao nemutagena supstanca.

Ispitivanja tumorogenog potencijala tramadol-hidrohlorida bila su sprovedena na pacovima i miševima. Ispitivanja na pacovima nisu pokazala povećanu učestalost tumora izazvanu supstancom. U ispitivanjima na miševima zabeležen je porast učestalosti adenoma ćelija jetre kod mužjaka (dozno zavistan, nesignifikantni porast u dozama od 15 mg/kg i većim) i porast učestalosti tumora pluća kod ženki u svim doznim grupama (signifikantan, ali nije dozno zavistan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Celuloza, mikrokristalna;
 - Natrijum-skrobglikolat (tip A);
 - Magnezijum-stearat;
 - Tvrdi želatinski kapsuli N°4
- Glava kapsule: St. yellow op.
- Quinoline yellow E104 C.I. 47005
 - Titan-dioksid E 171 C.I. 77891
 - Sunset yellow E110 C.I. 15985
- Telo kapsule: St. yellow op.
- Quinoline yellow E104 C.I. 47005
 - Titan-dioksid E 171 C.I. 77891
 - Sunset yellow E110 C.I. 15985

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Lijek ne treba upotrebljavati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere i upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Dva blistera (Al/PVC) sa po 10 kapsula jačine 50 mg u kartonskoj kutiji.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb,
Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb,
Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb,
Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TRAMADOL HF 50 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-2-4763/21, od 28.04.2022.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

18.08.2026.