

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Trodon, 50 mg, kapsule, tvrde

INN: tramadol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 50 mg tramadol-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Sunset yellow (E110).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Dvodielne, tvrde, neprovidne želatinske kapsule žute boje, ispunjene praškom bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija umerenog do jakog bola.

4.2. Doziranje i način primene

Pre započinjanja terapije opioidima, potrebno je razgovarati sa pacijentima i uspostaviti strategiju za prekid terapije tramadolom, kako bi se rizik od razvoja zavisnosti i sindroma obustave sveo na minimum (*videti odeljak 4.4*).

Doziranje

Doza se prilagođava prema intenzitetu bola i individualnom odgovoru pacijenta na lek. Potrebno je u terapiji koristiti najmanju efektivnu dozu za postizanje analgezije. Ukupnu dnevnu dozu od 400 mg tramadol-hidrohlorida ne treba prekoračiti, izuzev u posebnim okolnostima.

Ukoliko nije drugačije propisano, lek Trodon se dozira na sledeći način:

Odrasli i adolescenti od 12 godina i više

Akutni bol: Uobičajeno je potrebna početna doza od 100 mg. Nakon toga se primenjuju doze od 50 mg ili 100 mg, u vremenskim intervalima 4 - 6 sati, a dužina terapije treba da bude u skladu sa kliničkim potrebama (*videti odeljak 5.1*).

Bol udružen sa hroničnim stanjima: Savetuje se početna doza od 50 mg, a zatim se doza prilagođava intenzitetu bola. Potrebu za nastavkom terapije tramadolom treba procenjivati u redovnim intervalima, s obzirom na to da su prijavljivani simptomi obustave i zavisnost od leka (*videti odeljak 4.4*).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Lek Trodon, kapsule, tvrde, nije pogodan za decu mlađu od 12 godina.

Stariji pacijenti

Prilagođavanje doze obično nije neophodno kod pacijenata do 75 godina starosti bez klinički manifestne insuficijencije jetre ili insuficijencije bubrega. Kod pacijenata starijih od 75 godina eliminacija leka može biti produžena, te se mora produžiti interval doziranja 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 potrebno je pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja, u skladu sa potrebama pacijenta.

Način primene

Oralna primena.

Kapsulu treba progutati celu, bez lomljenja ili žvakanja, uz dovoljnu količinu tečnosti, nezavisno od obroka.

Dužina primene

Tramadol se ni pod kojim uslovima ne sme primenjivati duže nego što je neophodno. Kod dugotrajne terapije koja je uslovljena prirodom i težinom bolesti, potrebno je redovno i pažljivo praćenje pacijenata na terapiji (uključujući i povremene prekide u terapiji ako je neophodno), kako bi se utvrdilo da li je, i u kojoj meri, neophodan nastavak terapije.

4.3. Kontraindikacije

Lek Trodon je kontraindikovao u sledećim situacijama:

- preosetljivost na tramadol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.,
- akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili drugim psihotropnim lekovima,
- kod pacijenata koji primaju MAO inhibitore ili primena u intervalu do 14 dana nakon prekida terapije ovim lekovima (*videti odeljak 4.5*),
- kod pacijenata sa epilepsijom, koja nije adekvatno kontrolisana odgovarajućom terapijom,
- u lečenju odvikavanja (sindroma obustave) od narkotika.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tramadol sa posebnim oprezom treba koristiti kod pacijenata sa opioidnom zavisnošću, kod pacijenata sa povredama glave, u stanju šoka, kod pacijenata sa poremećajem svesti različitog porekla, poremećajem respiratornog centra ili respiratorne funkcije, povišenim intrakranijalnim pritiskom.

Kod pacijenata sa preosetljivošću na opijate, tramadol treba koristiti uz oprez.

Istovremena primena tramadola i lekova koji dovode do sedacije, kao što su benzodiazepini ili slične supstance, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog postojanja ovih rizika, istovremeno propisivanje sa lekovima koji dovode do sedacije rezervisano je za pacijente kod kojih druga terapija nije moguća. Ukoliko je doneta odluka da se propiše tramadol istovremeno sa lekovima koji dovode do sedacije, treba koristiti najmanju efektivnu dozu i dužina trajanja istovremene terapije treba da bude što je moguće kraća.

Pacijente treba pažljivo pratiti ukoliko dođe do pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U skladu sa ovim, strogo je preporučeno da se pacijenti i njihovi staratelji informišu kako bi bili svesni ovih simptoma (*videti odeljak 4.5*).

Oprez je potreban kada se tramadol primenjuje kod pacijenata sa respiratornom depresijom, ili ukoliko se istovremeno primenjuju lekovi depresori CNS-a (*videti odeljak 4.5*), ili ukoliko je preporučena doza značajno prekoračena (*videti odeljak 4.9*), s obzirom na to da se u ovim situacijama ne može sa sigurnošću isključiti mogućnost pojave respiratorne depresije.

Poremećaji disanja u snu

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja u snu, uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju u snu. Primena opioida povećava rizik od pojave centralne apneje u snu u zavisnosti od režima doziranja. Kod pacijenata sa centralnom apnejom u snu, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Konvulzije su prijavljene kod pacijenata koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se povećava ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza tramadola (400 mg). Pored toga, tramadol može povećati rizik od konvulzija kod pacijenata koji koriste druge lekove koji smanjuju prag za nastanak konvulzija (videti odeljak 4.5). Pacijenti sa epilepsijom ili pacijenti sa smanjenim pragom za nastanak konvulzija se mogu lečiti tramadolom samo u izuzetnim slučajevima.

Zavisnost od leka, tolerancija i zloupotreba

Kod svih pacijenata, produžena primena tramadola može dovesti do pojave zavisnosti, čak i pri terapijskim dozama. Pod povećanim rizikom su osobe sa zloupotrebom supstanci (uključujući zloupotrebu alkohola) ili mentalnim poremećajem (npr. teška depresivna epizoda), trenutno ili u istoriji bolesti. Dodatna podrška i nadzor mogu biti neophodni kada se ovaj lek propisuje pacijentima koji su pod rizikom od zloupotrebe opioida. Potrebno je upoznati se sa pacijentovom istorijom bolesti, dokumentovati sve lekove koje pacijent uzima, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta i putem interneta, kao i prethodna i trenutna medicinska i psihijatrijska stanja.

Tokom hronične primene, pacijenti mogu steći utisak da terapija nije dovoljno efektivna i zahtevati povećanje doze, kako bi se postigao isti stepen kontrole bola, kao na početku terapije. Pacijenti takođe mogu uzimati dodatna sredstva za ublažavanje bola. Ovo mogu biti pokazatelji da se kod pacijenta razvila tolerancija.

Pacijentu je potrebno objasniti rizike od razvoja tolerancije.

Prekomerna upotreba ili zloupotreba može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Važno je da pacijenti uzimaju samo onaj lek koji im je propisan u dozi koja im je propisana, kao i da ovaj lek ne daju drugima.

Pacijente je potrebno pažljivo pratiti u pogledu znakova zloupotrebe ili zavisnosti.

Potrebno je redovno preispitivati kliničku potrebu za analgetskom terapijom.

Sindrom obustave

Pre započinjanja terapije opioidima, potrebno je razgovarati sa pacijentima i uspostaviti strategiju za obustavu terapije tramadolom.

Sindrom obustave se može javiti usled naglog prekida terapije ili smanjenja doze. Kada pacijentu više nije potrebna terapija, preporučuje se postepeno smanjivanje doze, kako bi se simptomi obustave sveli na minimum. Postepeno smanjivanje doze može trajati od nekoliko nedelja do nekoliko meseci.

Karakteristike sindroma obustave opioida su: nemir, lakrimacija, rinoreja, zevanje, znojenje, drhtavica, mialgija, midrijaza i palpitacije. Takođe se mogu javiti i sledeći simptomi, uključujući iritabilnost, agitaciju, anksioznost, hiperkineziju, tremor, slabost, insomniju, anoreksiju, abdominalne grčeve, mučninu, povraćanje, dijareju, povišen krvni pritisak, ubrzano disanje ili ubrzan srčani rad.

Ukoliko žene uzimaju tramadol tokom trudnoće, postoji rizik od razvoja neonatalnog sindroma obustave kod novorođenčadi.

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

Hiperalgezija

Hiperalgezija se može dijagnostikovati ukoliko se kod pacijenata na hroničnoj terapiji opioidima javi povećana osetljivost na bol. Ovo se može kvalitativno i anatomske razlikovati od bola usled progresije oboljenja ili probodnog bola usled razvoja tolerancije na opioide. Bol udružen sa hiperalgezijom je difuzniji i slabije definisan u poređenju sa već postojećim bolom. Simptomi hiperalgezije se mogu povući sa smanjenjem doze opioida.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu povremeno izazvati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahteva nadzor pacijenta i supstitucionu terapiju glukokortikoidima. Simptomi akutne ili hronične adrenalne insuficijencije mogu biti npr. izražen abdominalni bol, mučnina i povraćanje, nizak krvni pritisak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak telesne mase.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, potencijalno životno ugrožavajuće stanje, prijavljen je kod pacijenata koji primaju tramadol u kombinaciji sa drugim serotonergičkim lekovima ili kao monoterapiju (*videti odeljke 4.5, 4.8 i 4.9*). Ukoliko je istovremena terapija sa drugim serotonergičkim lekovima klinički opravdana, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno tokom započinjanja terapije i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog statusa, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

Ukoliko se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, u zavisnosti od težine simptoma. Obustava terapije serotonergičkim lekovima obično dovodi do brzog poboljšanja.

Metabolizam putem CYP2D6

Tramadol se metaboliše putem enzima jetre CYP2D6. Odgovarajuće analgetsko dejstvo se možda ne može postići ukoliko pacijent ima smanjenu funkciju ili potpuni nedostatak ovog enzima. Procene ukazuju da do 7 % populacije pripadnika bele rase ima nedostatak ovog enzima. Međutim, ukoliko je pacijent izrazito brz metabolizer postoji rizik od nastanka neželjenih dejstava usled toksičnosti opioida čak i prilikom primene najčešće propisanih doza.

Opšti simptomi toksičnosti opioida uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, miozu, mučninu, povraćanje, konstipaciju i smanjen apetit. U teškim slučajevima mogu se javiti i simptomi cirkulatorne i respiratorne depresije, što može biti životno ugrožavajuće i veoma retko sa smrtnim ishodom. Procenjena učestalost izrazito brzih metabolizera je sažeta u sledećoj tabeli:

Populacija:	Učestalost (%):
Afrička/etiopijska	29%
Afričko-američka	3,4% do 6,5%
Azijata	1,2% do 2%
Belaca	3,6% do 6,5%
Grka	6,0%
Mađara	1,9 %
Severnoevropska	1% do 2%

Postoperativna primena kod dece

Postoje podaci u publikovanoj literaturi da tramadol primenjen postoperativno kod dece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije u lečenju opstruktivne apneje u snu, dovodi do retkih ali životno ugrožavajućih neželjenih događaja. Kada se tramadol primenjuje kod dece u terapiji postoperativnog bola treba biti posebno oprezan i pažljivo pratiti simptome toksičnosti opioida, uključujući respiratornu depresiju.

Deca sa kompromitovanom respiratornom funkcijom

Tramadol se ne preporučuje za primenu kod dece kod koje respiratorna funkcija može biti kompromitovana usled neuromuskularnih poremećaja, teških kardioloških ili respiratornih stanja, infekcija gornjih respiratornih

puteva ili pluća, multiplih trauma ili ekstenzivnih hirurških procedura. Ovi faktori mogu pogoršati simptome toksičnosti opioida.

Ovaj lek sadrži azo boju Sunset yellow (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tramadol se ne sme primenjivati istovremeno sa MAO inhibitorima (*videti odeljak 4.3*).

Pri primeni MAO inhibitora u periodu do 14 dana pre primene opioida petidina, registrovane su životno ugrožavajuće interakcije na nivou centralnog nervnog sistema, respiratornog i kardiovaskularnog sistema. Slične interakcije se ne mogu isključiti pri primeni tramadola i MAO inhibitora.

Istovremena primena tramadola sa drugim depresorima CNS-a, uključujući i alkohol, može dovesti do potenciranja dejstva na CNS (*videti odeljak 4.8*).

Istovremena primena opioida sa lekovima koji imaju sedirajuće dejstvo kao što su benzodiazepini ili slične supstance, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti usled dodatnog depresornog dejstva na CNS. Doza tramadola i trajanje istovremene primene treba da budu ograničeni (*videti odeljak 4.4*).

Rezultati do sada sprovedenih farmakokinetičkih studija su pokazali da je mala verovatnoća za pojavu klinički značajnih interakcija sa cimetidinom (inhibitor enzima) kada se on primenjuje u toku ili pre primene tramadola. Istovremena ili prethodna primena karbamazepina (induktor enzima) može da smanji analgetsko dejstvo i skрати trajanje dejstva tramadola.

Tramadol može da izazove konvulzije i da poveća potencijal za izazivanje konvulzija kod lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (eng. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotici i drugi lekovi koji smanjuju prag za nastanak konvulzija (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

Istovremena primena tramadola i serotonergičkih lekova, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitori (*videti odeljak 4.3*), triciklični antidepresivi i mirtazapin, može da dovede do pojave serotoniniskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

Potreban je oprez pri istovremenoj terapiji tramadolom i kumarinskim derivatima (npr. varfarinom), jer su prijavljeni slučajevi porasta INR-a sa masivnim krvarenjima i ekhimozama kod nekih pacijenata.

Ostale aktivne supstance za koje se zna da mogu inhibirati CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a verovatno i metabolizam aktivnog metabolita (O-demetilacija). Klinički značaj ove interakcije nije bio ispitivan (*videti odeljak 4.8*).

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama sa primenom veoma velikih doza tramadola su pokazale da ovaj lek može uticati na organogenezu, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Tramadol prolazi placentarnu barijeru. Nema dovoljno podataka o bezbednosti primene tramadola kod trudnica. Zato, tramadol ne treba primenjivati kod trudnica.

Redovna primena leka tokom trudnoće može uzrokovati zavisnost kod fetusa, što vodi pojavi simptoma obustave kod novorođenčeta.

Ukoliko je potrebna primena opioida tokom dužeg perioda kod trudnice, potrebno je informisati pacijentkinju o riziku od nastanka neonatalnog sindroma obustave i obezbediti dostupnost odgovarajuće terapije.

Tramadol, primenjen pre ili u toku porođaja, ne utiče na kontraktilnost uterusa.

Primena leka tokom porođaja može dovesti do pojave respiratorne depresije kod novorođenčeta, zbog čega je potrebno da antidot za dete bude dostupan.

Dojenje

Primena leka kod dojilja se ne preporučuje jer se tramadol izlučuje u majčino mleko i može uzrokovati respiratornu depresiju kod odojčeta.

Plodnost

Postmarketinškim praćenjem nije utvrđeno da tramadol utiče na plodnost. Studije na životinjama nisu pokazale uticaj tramadola na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Trodon ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti. Za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje motornim vozilima, niti rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

Učestalosti neželjenih dejstava su definisane na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$);

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

Veoma retko ($< 1/10000$);

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Kardiološki poremećaji

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

Retko: bradikardija.

Ispitivanja

Retko: porast krvnog pritiska.

Vaskularni poremećaji

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

Poremećaji metabolizma i ishrane

Retko: promene u apetitu.

Nepoznato: hipoglikemija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko: respiratorna depresija, dispnea.

Nepoznato: štucanje.

Ukoliko se prekorače preporučene doze ili se istovremeno primene drugi lekovi sa centralnim depresornim dejstvom (*videti odeljak 4.5*), može doći do pojave respiratorne depresije.

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

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: vrtoglavica.

Često: glavobolja, somnolencija.

Retko: parestezija, tremor, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacije, sinkopa, poremećaj govora.

Nepoznato: serotoniniski sindrom.

Konvulzije se mogu javiti uglavnom nakon primene velikih doza tramadola ili pri istovremenoj primeni sa lekovima koji mogu smanjiti prag za nastanak konvulzija (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

Psihijatrijski poremećaji

Retko: halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirijum, anksioznost i noćne more. Psihička neželjena dejstva koja se mogu javiti posle primene tramadola variraju u intenzitetu i prirodi (individualno i u zavisnosti od trajanja terapije). Ovo uključuje promene raspoloženja (obično euforija, povremeno i disforija), promene u aktivnosti (obično suprimirana, povremeno povećana) i promene u kognitivnom ili senzornom kapacitetu (npr. poremećaji ponašanja prilikom donošenja odluka, poremećaji percepcije).

Nepoznato: zavisnost od leka (*videti odeljak 4.4*).

Poremećaji oka

Retko: mioza, midrijaza, zamagljen vid.

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: mučnina.

Često: povraćanje, konstipacija, suva usta.

Povremeno: gađenje, osećaj nelagodnosti u gastrointestinalnom traktu (osećaj pritiska u abdomenu, osećaj nadutosti), dijareja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: hiperhidroza.

Povremeno: reakcije kože (npr. pruritus, osip, urtikarija).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Retko: mišićna slabost.

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su izolovani slučajevi porasta vrednosti enzima jetre koji su vremenski bili povezani sa terapijskom primenom tramadola.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: poremećaji mikcije (dizurija i retencija urina).

Poremećaji imunskog sistema

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

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: umor.

Povremeno: sindrom obustave.

Simptomi obustave leka, slični onima nakon obustave opioda, mogu biti: agitacija, anksioznost, nervoza, insomnija, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji se veoma retko javljaju

kod obustave tramadola su: panični napadi, teška anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neuobičajeni simptomi od strane CNS-a (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Potrebno je informisati pacijente o znacima i simptomima predoziranja i osigurati da porodica i prijatelji takođe budu svesni ovih znakova, kao i da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se ovi znakovi jave.

Simptomi

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

Terapija

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

U slučaju intoksikacije nakon oralne primene, gastrointestinalna dekontaminacija primenom aktivnog uglja ili gastričnom lavazom preporučuje se samo unutar 2 sata nakon uzimanja tramadola. Nakon isteka ovog vremena, gastrointestinalna dekontaminacija korisna je samo ukoliko su uzete izuzetno velike količine leka ili ukoliko su u pitanju tablete sa produženim oslobađanjem.

Tramadol se minimalno eliminiše iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga lečenje akutne intoksikacije tramadolom putem hemodijalize ili hemofiltracije nije pogodno za detoksikaciju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; opiodi, ostali

ATC šifra: N02AX02

Tramadol je opiodni analgetik sa centralnim dejstvom. Deluje kao neselektivni čisti agonista mi-, delta- i kapa-opioidnih receptora sa visokim afinitetom za mi-receptore. Ostali mehanizmi koji doprinose analgetskom delovanju su inhibicija ponovnog preuzimanja noradrenalina u neuronu, kao i pojačano oslobađanje serotonina.

Tramadol poseduje antitusičko dejstvo. Suprotno dejstvu morfina, analgetske doze tramadola u širem rasponu ne dovode do respiratorne depresije. Takođe je manje izraženo dejstvo na crevnu peristaltiku. Dejstvo na kardiovaskularni sistem je neznatno. Jačina tramadola je od 1/10 do 1/6 vrednosti jačine morfina.

Pedijatrijska populacija

Uticaj enteralne i parenteralne primene tramadola je ispitivan u kliničkim ispitivanjima koja su uključila više od 2000 pedijatrijskih pacijenata u rasponu godina od neonatusa do 17 godina. Indikacija za terapiju bola koja je ispitivana u ovim studijama je uključivala bol nakon operacije (uglavnom abdominalni), nakon hirurške ekstrakcije zuba, usled fraktura, opekotina i trauma kao i druga bolna stanja koja su najčešće zahtevala analgetsku terapiju najmanje 7 dana.

Primenom pojedinačne doze do 2 mg/kg ili višestruke doze do 8 mg/kg na dan (do maksimalne doze od 400 mg dnevno), efikasnost tramadola je bila superiornija u odnosu na placebo i superiornija ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili malim dozama morfina. Sprovedena ispitivanja potvrđuju efikasnost tramadola. Bezbednosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih osoba i pedijatrijskih pacijenata starijih od godinu dana (*videti odeljak 4.2*).

5.2. Farmakokinetički podaci

Više od 90% tramadola se resorbuje nakon oralne primene. Prosečne vrednosti apsolutne bioraspoloživosti su približno 70%, bez obzira na prisustvo hrane. Do razlike između resorbovanog i raspoloživog nemetabolizovanog tramadola verovatno dolazi zbog slabog dejstva prvog prolaza kroz jetru, koji nakon oralne primene iznosi najviše 30%.

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

Nakon davanja pojedinačne oralne doze tramadola od 100 mg u obliku kapsula ili tableta mladim zdravim dobrovoljcima, koncentracije u plazmi se detektuju u okviru 15 do 45 minuta sa C_{max} od 280 do 208 mikrograma/L i T_{max} od 1,6 do 2 sata.

Tramadol prolazi hematoencefalnu i placentarnu barijeru. Veoma male koncentracije leka i njegovog O-dezmetil metabolita se nalaze u mleku dojilja (0,1%, odnosno 0,02% od primenjene doze).

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

Kod ljudi, tramadol se uglavnom metaboliše N- i O- demetilacijom i konjugacijom O-demetilovanog metabolita sa glukuronskom kiselinom. Samo je O-dezmetiltramadol 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-dezmetiltramadol 2-4 puta jači od neizmenjenog leka. Njegovo poluvreme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 sati (raspon 5,4-9,6 sati) i približno je kao kod tramadola.

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

Tramadol i njegovi metaboliti se skoro potpuno izlučuju putem bubrega. Kumulativna urinarna ekskrecija iznosi 90% od ukupne radioaktivnosti primenjene doze. Poluvreme eliminacije može biti blago produženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega. Kod pacijenata sa cirozom jetre, poluvreme eliminacije iznosilo je $13,3 \pm 4,9$ sati (za tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ sati (za O-dezmetiltramadol), a u jednom ekstremnom slučaju 22,3 sata, odnosno 36 sati. Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 5 mL/min) poluvreme eliminacije iznosilo je $11 \pm 3,2$ sati i $16,9 \pm 3$ sati, a u jednom ekstremnom slučaju 19,5 sati, odnosno 43,2 sata.

Tramadol ima linearnu farmakokinetiku unutar terapijskog raspona doza.

Veza između koncentracija u serumu i analgetskog dejstva je dozno zavisna, ali u izolovanim slučajevima može značajno da varira. Obično se efikasnost postiže pri koncentracijama u serumu od 100 do 300 nanograma/mL.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola nakon pojedinačne doze i ponovljenih doza primenjenih oralnim putem kod pacijenata uzrasta od 1 do 16 godina je generalno slična farmakokinetici kod odraslih kada se doza prilagodi telesnoj masi, ali sa većom interindividualnom varijabilnošću kod dece uzrasta 8 godina i manje.

Kod dece mlađe od godinu dana, ispitivana je farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola ali nije u potpunosti okarakterisana. Informacije iz ispitivanja koja su uključila ove uzrasne grupe su pokazale da se formiranje O-dezmetiltramadola putem CYP2D6 povećava kontinuirano kod novorođenčadi, a da se stepen aktivnosti CYP2D6 kao kod odraslih postiže otprilike prve godine života. Dodatno, nezreli mehanizmi glukuronidacije i nezrela funkcija bubrega mogu dovesti do smanjene eliminacije i akumulacije O-dezmetiltramadola kod dece mlađe od godinu dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primene tramadola kod pacova i pasa (u toku 6-26 nedelja) i oralne primene kod pasa (u trajanju od 12 meseci), hematološka, kliničko-hemijska i histološka ispitivanja nisu pokazala nastanak promena izazvanih supstancom. Manifestacije od strane CNS-a nastupile su samo nakon velikih doza, koje su bile značajno veće od terapijskog raspona i obuhvatale su: nemir, salivaciju, konvulzije i smanjeno dobijanje na telesnoj 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 tramadola od 50 mg/kg/dan i veće uzrokovale toksična dejstva kod ženki i porast neonatalnog mortaliteta. Retardacija mladunaca ispoljila se u obliku poremećaja osifikacije i kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Aktivna supstanca nije negativno uticala na plodnost mužjaka. Nakon većih doza (50 mg/kg/dan i većih) kod ženki je zabeležena manja stopa skotnosti. Kod kunića su toksična dejstva postojala kod ženki, počevši od 125 mg/kg i pri 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 ovakvih dejstava. 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 aktivnom supstancom. U ispitivanjima na miševima zabeležen je porast učestalosti adenoma ćelija jetre kod mužjaka (dozno zavisno, 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 zavisno).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

- Celuloza, mikrokristalna;
- Natrijum-skrobglikolat (tip A);
- Magnezijum-stearat.

Sastav kapsule (tvrda želatinska kapsula N°4):

Kapa kapsule:

- Želatin;
- Titan-dioksid (E171);
- Boja *Quinoline yellow* (E104);
- Boja *Sunset yellow* (E110).

Telo kapsule:

- Želatin;
- Titan-dioksid (E171);
- Boja *Quinoline yellow* (E104);
- Boja *Sunset yellow* (E110).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC-Al) sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 20 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac
Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00595-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.03.1994.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2021.