

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

- ▲ TRAMADOL KRKA 50 mg/ml otopina za injekciju
- ▲ TRAMADOL KRKA 100 mg/2 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 50 mg tramadol hidrohlorida.
2 ml otopine sadrži 100 mg tramadol hidrohlorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerene do jake boli.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza treba biti prilagođena intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Za analgeziju općenito treba izabrati najnižu djelotvornu dozu. Dnevna doza od 400 mg djelatne tvari ne smije se premašiti, osim u posebnim kliničkim okolnostima (npr. bol kod karcinoma i jaka postoperativna bol).

Osim ako nije drugačije propisano, Tramadol Krka otopinu za injekciju treba primijenjivati kako je navedeno:

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Oblik doze	Pojedinačna doza	Najveća dnevna doza
Tramadol Krka 50 mg/ml, otopina za injekcije	50 do 100 mg svakih 4 do 6 sati (1 do 2 ampule) (vidjeti dio 5.1)	400 mg (do 8 ampula)
Tramadol Krka 100 mg/2ml, otopina za injekcije	100 mg svakih 4 do 6 sati (1 ampula) (vidjeti dio 5.1)	400 mg (do 4 ampule)

Ako bol nije dovoljno popustila za 30 do 60 minuta nakon primjene pojedinačne doze od 50 mg tramadol hidrohlorida, može se primijeniti druga pojedinačna doza od 50 mg.

Ako se čini da je kod jakih bolova potrebna veća doza, kao početna doza može se dati veća pojedinačna doza Tramadol Krka otopine za injekciju (100 mg tramadol hidrohlorida).

Ovisno o intenzitetu boli, učinak traje 4 - 6 sati. Za liječenje jakih postoperativnih boli mogu biti potrebne i veće doze za analgeziju na zahtjev u ranom postoperativnom periodu. Potrebe za vrijeme od 24 sata općenito nisu veće nego kod uobičajene primjene.

Djeca

Tramadol Krka otopina za injekciju nije pogodna za djecu mlađu od 1 godine.

Djeci u dobi od 1 do 11 godina daje se pojedinačna doza od 1 do 2 mg tramadol hidrohlorida na kilogram tjelesne težine. Općenito treba izabrati najmanju djelotvornu dozu za analgeziju. Ne smije se premašiti dnevna doza od 8 mg na kg tjelesne težine ili 400 mg. Potrebno je primijeniti manju od dviju doza.

Iz tog razloga se Tramadol Krka 50 mg/ml ili Tramadol Krka 100 mg/2 ml otopina za injekciju razrjeđuje s vodom za injekcije. Za informacije o odgovarajućem razrjeđivanju pogledajte dio 6.6.

Stariji bolesnici

Prilagođavanje doze obično nije potrebno kod bolesnika starijih od 75 godina bez klinički očigledne jetrene ili bubrežne insuficijencije. Kod starijih bolesnika iznad 75 godina, eliminacija lijeka može biti produljena. Stoga, ako je potrebno, interval doziranja može biti produljen sukladno potrebama bolesnika.

Bubrežna insuficijencija/dijaliza i narušena funkcija jetre

Eliminacija tramadola je usporena kod bolesnika s bubrežnom i/ili jetrenom insuficijencijom. Produljenje intervala doziranja kod tih bolesnika treba razmotriti u skladu s bolesnikovim potrebama.

Napomena:

Preporučene doze predstavljaju samo smjernice. Za liječenje hronične boli, Tramadol Krka otopinu za injekciju treba primjenjivati u skladu s ustaljenim planom doziranja.

Način primjene

Otopinu za injekciju treba primjenjivati sporo, tj. 1 ml Tramadol Krka otopine za injekciju (ekvivalentno 50 mg tramadol hidroklorida) na minutu ili razrijeđenu u otopini za infuziju i infundiranu.

Tramadol Krka može se primijeniti pomoću intramuskularne, intravenozne, subkutane injekcije ili intravenoznom infuzijom.

Za uputstva o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Trajanje liječenja

Tramadol Krka otopinu za injekciju ne treba nikad primjenjivati duže nego što je za liječenje zaista potrebno. Ako se produženo liječenje boli Tramadol Krka otopinom za injekciju smatra neophodnim zbog prirode i ozbiljnosti bolesti, tada treba pažljivo i redovito provjeravati (ako je potrebno uz prekide liječenja) je li liječenje još uvijek potrebno i u kojem opsegu.

4.3. Kontraindikacije

Tramadol Krka otopinu za injekciju ne treba primjenjivati

- kod preosjetljivosti na tramadol ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- kod akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima.
- kod bolesnika koji primaju inhibitore monoamino oksidaze (MAO) ili unutar 14 dana od prekida njihovog uzimanja (vidjeti dio 4.5).
- kod bolesnika s epilepsijom koja liječenjem nije zadovoljavajuće kontrolirana.
- kao zamjena za narkotike.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tramadol Krka otopina za injekciju može se primijeniti samo s posebnim oprezom kod bolesnika ovisnih o opioidima, kod bolesnika s povredom glave, u stanju šoka, u promijenjenom stanju svijesti iz nepoznatih razloga, s teškoćama koje zahvaćaju respiratorne centre ili respiratornu funkciju te s povećanim intrakranijalnim pritiskom.

Kod bolesnika koji su osjetljivi na opijate, lijek treba primjenjivati s oprezom .

Kod bolesnika s respiratornom depresijom te kod bolesnika koji istovremeno primaju CNS depresore (vidjeti dio 4.5) ili kad je najveća dnevna doza značajno premašena (vidjeti dio 4.9), potreban je oprez tokom liječenja, budući da se u tim okolnostima ne može isključiti mogućnost respiratorne depresije.

Kod bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama prijavljene su konvulzije. Povećani rizik može biti povezan s primjenom doza koje premašuju preporučenu dnevnu dozu (400 mg). Tramadol može povećati rizik za konvulzije ako se kombinira s drugim lijekovima koji snižuju prag za konvulzije (vidjeti dio 4.5). Bolesnike s epilepsijom u anamnezi i one koji su skloni konvulzijama treba liječiti tramadolom samo u iznimnim okolnostima.

Istovremena primjena tramadola i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili srodni

lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba rezervirati za bolesnike kod kojih nisu moguće druge opcije liječenja. Ukoliko se donese odluka o istodobnom propisivanju tramadola i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu djelotvornu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće. Bolesnike treba brižljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, strogo se preporučuje informiranje pacijenata i njihovih skrbnika da budu svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Metabolizam putem CYP2D6

Tramadol se metabolizira pomoću enzima CYP2D6. Ako bolesnik pokazuje deficit ili potpuno odsustvo ovog enzima, možda se neće postignuti odgovarajući analgetski učinak. Procjene pokazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovaj deficit. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti postoji čak i kod uobičajeno propisivanih doza.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati simptome cirkulatorne i respiratorne depresije, koje mogu ugrožavati život i vrlo rijetko biti smrtonosne. Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afričko/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% to 2%

Postoperativna primjena kod djece

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola kod 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 u primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli kod djece. Također je potrebno brižno praćenje pojave simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Ne preporučuje se davanje tramadola djeci kod koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežni hirurški zahvati. Ovi faktori mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

U slučaju produžene primjene bolesnici mogu razviti toleranciju te psihičku i fizičku ovisnost. Kod bolesnika sklonih zloupotrebi lijeka ili ovisnosti o lijeku, liječenje Tramadol Krka otopinom za injekciju treba provoditi samo tokom kratkog vremena i pod strogim ljekarskim nadzorom.

Kada bolesniku više nije potrebno liječenje tramadolom, savjetuje se postupno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja.

Tramadol nije prikladan za primjenu kao zamjena kod bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opijatni agonist, tramadol ne može suprimirati simptome ustezanja morfina.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, što u biti znači "bez natrija".

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tramadol Krka otopina za injekciju se ne smije kombinirati s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika liječenih MAO inhibitorima u razmaku kraćem od 14 dana od primjene opioida petidina, primijećene su za život opasne interakcije na centralnom nervnom sistemu te kod respiratorne i kardiovaskularne funkcije. Identične interakcije s MAO inhibitorima ne mogu se isključiti tokom liječenja Tramadol Krka otopinom za injekciju.

Istovremena primjena Tramadol Krka otopine za injekciju i drugih lijekova koji djeluju centralno depresorno, uključujući alkohol, može pojačati učinke na CNS (vidjeti dio 4.8).

Istovremena primjena opioida i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnog depresornog učinka na CNS. Doza i trajanje istovremene primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja do sada su pokazali da je mala vjerojatnoća pojave klinički značajnih interakcija kod istovremene ili prethodne primjene cimetidina (inhibitor enzima). Simultana ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetski učinak i skratiti trajanje djelovanja.

Tramadol može inducirati konvulzije i povećati potencijal za selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), tricikličke antidepresive, antipsihotike i druge lijekove koji snižuju prag napada (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabiol) za izazivanje konvulzija.

Istovremena terapijska primjena tramadola i serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), MAO inhibitori (vidjeti dio 4.3), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može uzrokovati serotoninski sindrom. Serotoninski sindrom je vjerojatan ako se primijete neki od sljedećih simptoma ili grupa simptoma:

- spontani klonus
- izazvani ili okularni klonus s agitacijom ili dijaferezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertonija i tjelesna temperatura > 38°C te izazvani ili okularni klonus

Prekid uzimanja serotonergičkih lijekova obično donosi brzo poboljšanje. Liječenje ovisi o vrsti i težini simptoma.

Tokom istovremenog liječenja tramadolom i derivatima kumarina (npr. varfarin) potreban je oprez zbog povećane INR vrijednosti s obilnim krvarenjem i ekhimozama kod nekih bolesnika, o čemu postoje izvještaji.

Druge aktivne supstance za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin mogli bi inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Nepoznata je klinička važnost tih interakcija (vidjeti dio 4.8).

U ograničenom broju ispitivanja, preoperativna i postoperativna primjena antiemetika ondansetrona koji je 5-HT₃ antagonist, povećava potrebu za primjenom tramadola kod bolesnika s postoperativnom boli.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su da tramadol u vrlo visokim dozama djeluje na razvoj organa, osifikaciju i neonatalnu smrtnost. Teratogeni učinci nisu primijećeni. Tramadol prolazi kroz placentu. Dostupni dokazi o sigurnosti tramadola kod humane trudnoće nisu dovoljni. Stoga se Tramadol Krka otopina za injekciju ne treba primjenjivati kod trudnih žena.

Tramadol, davan prije ili nakon porođaja, ne utječe na kontraktilnost maternice. Kod novorođene djece može izazvati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajna primjena tokom trudnoće može dovesti do neonatalnih simptoma ustezanja.

Dojenje

Približno 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju primjene peroralne dnevne doze do 400 mg kod majke neposredno nakon poroda, odgovara to srednjoj količini

tramadola koju dijete proguta dojenjem, a što iznosi 3% doze prilagođene tjelesnoj težini majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tokom dojenja ili se dojenje mora prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Nakon primjene jedne doze tramadola, prekid dojenja uglavnom nije potreban.

Plodnost

Postmarketinška opažanja ne ukazuju na učinak tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak tramadola na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

Čak i kad se primjenjuje u skladu s uputama, Tramadol Krka otopina za injekciju može uzrokovati učinke kao što su pospanost i omaglica. Zato mogu u tolikoj mjeri negativno djelovati na reakcije da je smanjena sigurnost vožnje ili rukovanje mašinama. Naročito se to odnosi na istovremeno uzimanje alkohola i drugih psihotropnih supstanci.

4.8. Nuspojave

Kod evaluacije nuspojava, učestalost je definirana kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$),

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

Nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina i omaglica, obje se pojavljuju kod više od 10 % bolesnika.

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: Alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, hripanje, angioneurotski edem) i anafilaksa.

Srčani poremećaji

Manje često: Učinci na kardiovaskularnu regulaciju (palpitacije, tahikardija). Ove nuspojave mogu se javiti naročito kod intravenozne primjene i kod bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

Rijetko: Bradikardija

Pretrage

Rijetko: Povećanje krvnog pritiska

Krvožilni poremećaji

Manje često: Učinci na kardiovaskularnu regulaciju (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Ove nuspojave mogu se javiti naročito kod intravenozne primjene i kod bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: Omaglica

Često: Glavobolja, somnolencija

Rijetko: Parestezija, tremor, nehotične mišićne kontrakcije, nenormalna koordinacija, sinkopa, poremećaji govora.

Konvulzije se pojavljuju većinom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istovremenog liječenja lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: Promjene apetita
Nepoznato: Hipoglikemija

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko:

Halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirij, anksioznost i noćne more.

Psihičke nuspojave mogu se javiti nakon primjene Tramadol Krka otopine za injekciju, a individualno variraju po intenzitetu i naravi (ovisno o osobnosti i trajanju liječenja).

One uključuju promjene raspoloženja (obično se javi ushićenje, ponekad disforija), promjene u aktivnosti (obično potiskivana, ponekad povećana) i promjene u mogućnostima kognitivnog i osjetilnog opažanja (npr. ponašanje kod donošenja odluka, poremećaji percepcije).

Može se pojaviti ovisnost.

Mogu se pojaviti simptomi reakcija zbog ustezanja lijeka, slični onima koji se javljaju kod ustezanja opijata, a to su: agitacija, anksioznost, nervoza, nesаница, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji su vrlo rijetko zabilježeni kod prekida uzimanja tramadola uključuju napadaje panike, jaku anksioznost, halucinacije, paresteziju, tinitus i neuobičajene simptome od strane CNS-a (npr. konfuzija, deluzija, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Poremećaji oka

Rijetko:

Mioza, zamagljen vid, midrijaza

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Rijetko:

Respiratorna depresija, dispneja

Depresija disanja se može pojaviti ako su preporučene doze znatno premašene te ako se istovremeno daju supstance koji djeluju centralno depresorno (vidjeti dio 4.5). Prijavljeno je pogoršanje astme, premda nije ustanovljena uzročna veza.

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo često:

Mučnina

Često:

Povraćanje, zatvor, suha usta

Manje često:

Nagon na povraćanje, gastrointestinalne teškoće (npr. pritisak u želucu, nadutost), proljev

Hepatobilijarni poremećaji

Kod nekoliko izoliranih slučajeva prijavljeno je povećanje vrijednosti jetrenih enzima koje je bilo vremenski povezano s terapijskom primjenom tramadola.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:

Hiperhidroza

Manje često:

Kožne reakcije (npr. svrbež, crvenilo kože, urtikarija)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko:

Motorička slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Rijetko:

Poremećaji mikcije (dizurija i urinarna retencija)

Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primjene

Često:

umor

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje 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 lijekadirektno 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 nasoj 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

U principu se kod intoksikacije tramadolom mogu očekivati simptomi slični kao kod centralno djelujućih analgetika (opioidi), što posebno uključuje miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do respiratornog aresta.

Liječenje

Provode se opšte mjere prve pomoći. Potrebno je držati prohodnim respiratorni trakt (aspiracija!) te održavati respiraciju i cirkulaciju ovisno o simptomima. Antidot za respiratornu depresiju je nalokson. U ispitivanjima na životinjama, nalokson nije djelovao na konvulzije. U takvom slučaju, diazepam treba dati intravenozno.

Tramadol se hemodijalizom ili hemofiltracijom minimalno izlučuje iz seruma. Iz tog razloga hemodijaliza ili hemofiltracija same za sebe nisu prikladne za liječenje akutnog otrovanja Tramadol Krka otopinom za injekciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Opijatni analgetici (opioidi)

ATK oznaka: N02AX02

Mehanizam djelovanja

Tramadol je centralno djelujući opioidni analgetik. On je neselektivni čisti agonist μ (mi)-, δ (delta)- i κ (kappa)-opioidnih receptora, s većim afinitetom za μ - receptor. Drugi mehanizmi koji mogu doprinijeti njegovom analgetskom učinku su inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina i povećanje oslobađanja serotonina.

Tramadol ima antitusivni učinak. Nasuprot morfinu, analgetske doze tramadola u širokom rasponu ne pokazuju depresorni učinak na disanje. Također manje od morfina utječe na gastrointestinalni motilitet. Učinci na kardiovaskularni sistem su obično blagi. Jačina tramadola iznosi, kako se smatra, 1/10 (jedna desetina) do 1/6 (jedna šestina) jačine morfina.

Djeca i adolescenti

Učinci enteralne i parenteralne primjene tramadola istraživani su u kliničkim ispitivanjima kojima je obuhvaćeno više od 2000 pedijatrijskih bolesnika od novorođenačke dobi do 17 godina. Indikacije za liječenje boli koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon kirurškog zahvata (uglavnom abdominalnog), nakon kirurške ekstrakcije zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od najmanje 7 dana.

Utvrdeno je da je djelotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg na dan (do maksimalne doze od 400 mg na dan) te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost tramadola. Sigurnosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi iznad 1 godine (vidjeti dio 4.2)

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Nakon oralne primjene (100 mg tramadola) u tekućem obliku, izračunate vršne plazmatske koncentracije (C_{max}) nakon 1,2 sata iznose 309 ± 90 ng/ml, a nakon slične doze u čvrstom oralnom obliku, vršne plazmatske koncentracije (C_{max}) nakon 2 sata iznose 280 ± 49 ng/ml.

Tramadol ima veliki afinitet prema tkivima ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Vežanje na proteine u serumu iznosi oko 20%.

Tramadol prolazi kroz krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Vrlo mala količina supstance i njezinog O-desmetil derivata nađeno je u majčinome mlijeku (0,1% i 0,02% s obzirom na primijenjenu dozu).

Inhibicija jednoga ili obaju tipova izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na plazmatsku koncentraciju tramadola i njegovog aktivnog metabolita.

Tramadol i njegovi metaboliti se skoro potpuno izlučuju preko bubrega. Kumulativno izlučivanje urinom iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2,\beta}$ je otprilike 6 sati, neovisno o načinu primjene. Kod bolesnika starijih od 75 godina ono može biti produljeno za faktor približno 1,4. U slučajevima narušene funkcije jetre i bubrega poluvrijeme života može biti blago produljeno. Kod bolesnika sa cirozom jetre ustanovljeno je poluvrijeme eliminacije od 13,3 + 4,9 sati te u ekstremnom slučaju 22,3 sata (tramadol) i 18,5 + 9,4 sati te u ekstremnom slučaju 36 sati (O-desmetiltramadol). Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <5 ml/min), vrijednosti su iznosile 11 + 3,2 sata za tramadol (u ekstremnom slučaju 19,5 sata) i 16,9 + 3 sata za O-desmetiltramadol (u ekstremnom slučaju 43,2 sata).

Kod ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Samo je O-desmetiltramadol farmakološki aktivan. Interindividualne kvantitativne razlike postoje između ostalih metabolita. Do sada je jedanaest metabolita nađeno u mokraći. Ispitivanja na životinjama su pokazala da je O-desmetiltramadol potentniji od matične tvari za 2 - 4 puta. Njegovo poluvrijeme $t_{1/2,\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 sati (raspon 5,4 - 9,6 sati) i približno je kao ono od tramadola.

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doza.

Odnos između serumskih koncentracija i analgetskog učinka je ovisan o dozi, međutim, u izoliranim slučajevima značajno varira. Serumaska koncentracija od 100 - 300 ng/ml je obično djelotvorna.

Djeca i adolescenti

Ustanovljeno je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne i višekratne doze kod ispitanika u dobi od 1 do 16 godina općenito slične kao kod odraslih kad se doza odredi prema tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću kod djece u dobi od 8 godina i manje.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola je ispitivana kod djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti okarakterizirana. Izvještaji iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se omjer formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava kod novorođenčadi te se pretpostavlja da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena kod odraslih dostiže kod djece u dobi od oko 1 godine. Nadalje, nezreli sustavi glukuronidacije i nezrela renalna funkcija mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola kod djece mlađe od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primjene tramadola tokom 6 - 26 sedmica štakorima i psima te oralne primjene tokom 12 mjeseci psima, hematološke, kliničko-kemijske i histološke pretrage nisu dokazale bilo kakve promjene povezane s lijekom. Manifestacije na centralnom nervnom sistemu koje

su se pojavile samo nakon visokih doza, znatno iznad terapijskog raspona jesu: nemir, salivacija, konvulzije i smanjeni prirast težine. Štakori i psi podnose oralne doze od 20 mg/kg i 10 mg/kg tjelesne težine, a psi i rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine bez ikakvih reakcija.

Kod štakora doza tramadola od 50 mg/kg/dan naviše uzrokuje toksične učinke na ženka te povećanu neonatalnu smrtnost. Zaostajanje kod potomaka pojavilo se u obliku poremećaja okoštavanja te kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Plodnost mužjaka i ženki nije bila narušena. Na ženka kunića pojavili su se toksični učinci kod doza od 125 mg/kg naviše te koštane anomalije kod potomaka.

U nekim in-vitro testnim sistemima dokazani su mutageni učinci. In-vivo ispitivanja ne pokazuju takve učinke. Prema dosadašnjim saznanjima, tramadol može biti klasificiran kao nemutagen.

Ispitivanja tumorogenog potencijala tramadol hidrohlorida provedena su na štakorima i miševima. Studija na štakorima nije dokazala bilo kakav porast učestalosti tumora koji bi bio povezan sa supstancom. U studiji na miševima primijećena je povećana učestalost adenoma jetrenih stanica kod mužjaka (o dozi ovisno, nesignifikantno povećanje počevši od 15 mg/kg naviše) i povećanje broja plućnih tumora kod ženki u svim doznim skupinama (signifikantno, ali neovisno o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

natrijev acetat, bezvodni
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Doći će do precipitacije ako se Tramadol Krka otopina za injekciju pomiješa istovremeno sa sljedećim otopinama za injekcije: diklofenak, indometacin, fenilbutazon, diazepam, midazolam, flunitrazepam i gliceril trinitrat.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tramadol Krka otopina za injekciju 50 mg/ml:

5 staklenih ampula od 1 ml, svaka ampula obilježena plavim prstenom

Tramadol Krka otopina za injekciju 100 mg/2 ml:

5 staklenih ampula od 2 ml, svaka ampula obilježena zelenim prstenom

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Tablični prikaz pokazuje koncentracije koje se dobivaju nakon razrjeđivanja s vodom za injekcije (1 ml Tramadol Krka 50 mg/ml ili 100 mg/2 ml otopine za injekciju sadrži 50 mg tramadol hidrohlorida).

Razrjeđivanje Tramadol Krka 50 mg/ml i Tramadol Krka 100 mg/2 ml otopine za injekciju

s vodom za injekcije		dobivene sljedeće koncentracije
Tramadol Krka 50 mg/ml	Tramadol Krka 100 mg/2 ml	
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: Želimo dati dozu od 1,5 mg tramadol hidrohlorida na kilogram tjelesne težine djetetu od 45 kg. Za to je potrebno 67,5 mg tramadol hidrohlorida. Razrijedite 2 ml Tramadola Krka 50 mg/ml otopine za injekciju (ekvivalentno 2 ampulama) ili Tramadol Krka 100 mg/ml otopine za injekciju (ekvivalentno 1 ampuli) s 4 ml vode za injekcije. Tako će se dobiti koncentracija od 16,7 mg tramadol hidrohlorida na mililitar. Od razrijeđene otopine daje se 4 ml (oko 67 mg tramadol hidrohlorida).

Nepotrošeni sadržaj otvorene ampule Tramadol Krka 50 mg/ml otopine za injekciju i Tramadol Krka 100 mg/2 ml otopine za injekciju treba odbaciti.

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tramadol Krka 50 mg/ml broj: 04-07.3-2-5043/20 od 07.06.2021.

Tramadol Krka 100 mg/2 ml broj: 04-07.3-2-5042/20 od 07.06.2021.