

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tramadol Retard Actavis 100 mg

Tramadol Retard Actavis 150 mg

Tramadol Retard Actavis 200 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 100 mg tramadólíum-chloridu.

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg tramadólíum-chloridu.

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg tramadólíum-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Tramadol Retard Actavis 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú takmer biele, okrúhle bikonvexné tablety s priemerom 9,1 mm.

Tramadol Retard Actavis 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú takmer biele tablety v tvare kapsuly dlhé 14,3 mm.

Tramadol Retard Actavis 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú takmer biele tablety v tvare kapsuly dlhé 17,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne silnej až silnej bolesti.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka sa má upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti pacienta. Všeobecne sa má zvoliť najnižšia účinná dávka na dosiahnutie analgézie.

Pre dávky nerealizovateľné/ nepoužiteľné týmto liekom sú dostupné ostatné sily tohto lieku.

Pokiaľ nie je predpísané inak, tablety s predĺženým uvoľňovaním Tramadol Retard Actavis sa užívajú nasledovne:

*Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov:*

Zvyčajná začiatková dávka je 100 mg dvakrát denne, ráno a večer.

V závislosti od potrieb pacienta môže byť nasledujúca dávka podaná skôr ako po 12 hodinách, avšak nesmie sa podať skôr ako po 8 hodinách od podania predchádzajúcej dávky. **Za žiadnych okolností sa počas 24 hodín nesmú podať viac ako dve dávky.**

Ak je zmiernenie bolesti nedostatočné, dávka sa môže zvýšiť na:  
150 mg dvakrát denne alebo 200 mg dvakrát denne.

Vždy sa má zvoliť najnižšia analgeticky účinná dávka. Denná dávka 400 mg liečiva sa nesmie prekročiť, s výnimkou výnimočných klinických prípadov.

Tramadol Retard Actavis sa v žiadnom prípade nemá užívať dlhšie ako je absolútne nevyhnutné.

Ak sa v súvislosti s charakterom a závažnosťou ochorenia požaduje dlhodobá liečba bolesti tramadolom, je potrebné pacienta starostlivo a pravidelne sledovať (ak je nutné, s prestávkami v liečbe) a stanoviť, či a do akej miery je potrebná ďalšia liečba.

#### *Pediatrická populácia*

Tramadol Retard Actavis nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov do 75 rokov bez klinických prejavov hepatálneho alebo renálneho poškodenia nie je zvyčajne potrebná úprava dávky. U starších pacientov nad 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Z toho dôvodu sa má v prípade potreby predĺžiť interval medzi dávkami podľa požiadaviek pacienta.

#### *Renálna insuficiencia/dialýza a porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov je potrebné starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi jednotlivými dávkami podľa požiadaviek pacienta.

#### Spôsob podávania

Tablety s predĺženým uvoľňovaním Tramadol Retard Actavis sa majú užívať vcelku, nesmú sa deliť alebo hrýzť a majú sa zapiť dostatočným množstvom tekutiny, nezávisle od jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna intoxikácia alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi.
- Pacienti užívajúci inhibítory MAO (inhibítory monoaminoxidázy) alebo počas 2 týždňov od ukončenia ich užívania.
- Pacienti s epilepsiou, ktorá nie je dostatočne zvládnutá liečbou.
- Odvykacia liečba závislosti od opioidov.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Tramadol Retard Actavis sa má používať len po prísnom zhodnotení prínosov a rizík a po zvážení zodpovedajúcich preventívnych opatrení v nasledujúcich prípadoch: u pacientov závislých na opioidoch, u pacientov s poranením hlavy, s poruchami vedomia neznámeho pôvodu, so šokom, poruchami respiračného centra alebo respiračnej funkcie, so zvýšeným intrakraniálnym tlakom a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Tramadol Retard Actavis sa nesmie užívať v kombinácii s alkoholom.

Liek sa má podávať s opatnosťou u pacientov senzitivných na opioidy.

#### Riziko vyplývajúce zo súbežného používania so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky

Súbežné používanie Tramadolu Retard Actavis a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má

byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Tramadolu Retard Actavis súbežne so sedatívnymi liekmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach a pri podávaní dávok prekračujúcich hornú hranicu dennej dávky (400 mg) boli hlásené krčovitité záchvaty. Riziko krčovitých záchvatov sa môže zvýšiť u pacientov užívajúcich súbežne tramadol a iné lieky, ktoré môžu znižovať prah záchvatov (pozri časť 4.5). Pacienti s epilepsiou alebo so sklonom k záchvatom majú byť liečení tramadolom len v závažných prípadoch.

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní. Pacientom so sklonom k abúzu liekov alebo so závislosťou na liekoch sa liečba má podávať len krátkodobo a pod prísny lekárskym dohľadom.

Keď pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, odporúča sa vysadiť dávku postupne s cieľom vyhnúť sa abstinenčným príznakom.

Tramadol nie je vhodný ako náhrada u pacientov závislých na opioidoch. Liek nepotláča abstinenčné príznaky z vysadenia morfinu, aj keď je to agonista opioidov.

Pri použití s inými psychoaktívnymi liekmi alebo látkami, vrátane alkoholu, boli hlásené fatálne prípady neúmyselného predávkovania. Alkoholikom a užívateľom iných psychoaktívnych liečiv treba tramadol predpisovať s opatrnosťou.

Pri dlhodobej liečbe (> 3 mesiace) analgetikami, ak sa používajú každý druhý deň alebo častejšie, sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť bolesť hlavy. Prípady bolesti hlavy spôsobenej nadmerným užívaním liekov (Medication overuse headache, MOH) boli hlásené pri použití tramadolu mimo schválených indikácií, na liečbu tenznej alebo klastrovej bolesti hlavy alebo migrény. Bolesť hlavy spôsobená nadmerným používaním analgetík sa nemá liečiť zvyšovaním dávky. V týchto prípadoch sa má použitie analgetík ukončiť podľa odporúčania lekára.

#### Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7 % kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpísovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácie	Prevalencia (%)
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2 % až 2 %
Kaukazská	3,6 % až 6,5 %
Grécka	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoeurópska	1 % až 2 %

#### *Poruchy dýchania počas spánku*

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

#### *Adrenálna insuficiencia*

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu sledovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. K príznakom akútnej alebo chronickej adrenálnej insuficiencie môže patriť napr. silná bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nízky krvný tlak, extrémna únava, znížená chuť do jedla a strata hmotnosti.

#### *Sérotonínový syndróm*

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9). Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky. Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zväzťe zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

#### *Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti*

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

#### *Deti s narušenou respiračnou funkciou*

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Inhibitory MAO*

Tramadol Retard Actavis sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi MAO inhibítormi (pozri časť 4.3). Život ohrozujúce interakcie ovplyvňujúce centrálny nervový systém, ako aj respiračnú a kardiovaskulárnu funkciu, sa pozorovali u pacientov, ktorí boli liečení inhibítormi MAO počas 14 dní pred podaním opioidu petidínu. Rovnaké interakcie s inhibítormi MAO sa pri užívaní Tramadol Retard Actavis nedajú vylúčiť.

#### *Iné centrálné pôsobiace liečivá*

Pri súbežnom používaní Tramadol Retard Actavis a iných liekov pôsobiacich na centrálny nervový systém, vrátane alkoholu, treba vziať do úvahy zosilnenie účinkov na CNS (pozri časť 4.8).

Súbežné používanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

#### *Inhibitor/induktor enzýmov*

Výsledky farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom používaní cimetidínu (inhibitor enzýmov) sa nepredpokladajú žiadne interakcie.

Karbamazepín (induktor enzýmov), používaný súbežne alebo v predchádzajúcom období, môže zoslabiť analgetický účinok a trvanie účinku.

#### *Zmiešané opioidné agonisty/antagonisty*

Kombinácia zmiešaných agonistov/antagonistov (napr. buprenorfín, nalbufín, pentazocín) a tramadolu sa neodporúča, pretože za týchto okolností môže teoreticky dôjsť k zníženiu analgetického účinku čistého agonistu.

#### *Serotonínergné liečivá/lieky znižujúce prah záchvatov*

Tramadol môže vyvolať krčovitú záchvaty a zvyšovať potenciál spôsobovať takéto záchvaty u selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov znižujúcich prah záchvatov (ako je bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol).

Súbežné liečebné použitie tramadolu a serotonínergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín môžu spôsobiť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### *Kumarínové deriváty*

Opatrnosť je potrebná počas súbežného používania tramadolu a kumarínových derivátov (napr. warfarín) vzhľadom na hlásenia zvýšených hodnôt INR so závažným krvácaním a ekchymózou u niektorých pacientov.

#### *CYP3A4 inhibítory*

Ostatné lieky so známym inhibičným účinkom na CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetylácia) a pravdepodobne aj metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nebol sledovaný (pozri časť 4.8).

#### *Ondansetrón*

Analgetický účinok tramadolu je čiastočne sprostredkovaný inhibíciou spätného vychytávania noradrenalínu a zvýšeným uvoľňovaním serotonínu (5-HT). Pre- alebo postoperačné podanie antiemetického 5-HT<sub>3</sub> antagonistu, ondansetrónu zvýšilo v štúdiách potrebu tramadolu u pacientov s postoperačnou bolesťou.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

V štúdiách na zvieratách preukázala vysokých koncentrácia tramadolu účinky na vývoj orgánov, tvorbu kostí a neonatálnu mortalitu.

Teratogénne účinky sa nezistili. Tramadol prechádza placentou, nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti s chronickým používaním tramadolu počas gravidity. Opakované podávanie tramadolu počas gravidity môže zvýšiť toleranciu plodu na tramadol a následné abstinenčné symptómy u novorodenca po narodení, ako následok návyku. Preto sa Tramadol Retard Actavis nesmie používať počas gravidity.

Podanie tramadolu pred alebo počas pôrodu neovplyvní kontraktilitu maternice. U novorodencov môže navodiť zmeny dychovej frekvencie, ktoré zvyčajne nie sú klinicky významné.

### Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. V období tesne po pôrode dojčené dieťa prijme 3 % z dennej až 400 mg dávky perorálne podanej matke stanovenej podľa jej hmotnosti (čo zodpovedá priemernému množstvu tramadolu). Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tramadol Retard Actavis má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže spôsobiť ospalosť a rozmazané videnie. To sa prejaví väčšinou v kombinácii s inými

psychotropnými liekmi a alkoholom. Ambulantných pacientov treba upozorniť, aby pri výskyte týchto prejavov nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú uvedené podľa nasledujúcej frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $<1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $<1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $<1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

##### Poruchy metabolizmu a výživy

*Neznáme:* hypoglykémia

##### Poruchy imunitného systému

*Zriedkavé:* alergické reakcie (napr. dýchavičnosť, bronchospazmus, sipot, angioneurotický edém) a anafylaxia.

##### Poruchy nervového systému

*Veľmi časté:* závraty

*Časté:* bolesť hlavy, ospalivosť.

*Zriedkavé:* zmena chuti do jedla, parestézia, tras, útlm dýchania, epileptiformné záchvaty, mimovoľné svalové kontrakcie a synkopa.

Pri podávaní vyšších dávok ako sú odporúčané dávky a pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré majú tlmivý účinok na centrálny nervový systém sa môže vyskytnúť útlm dýchania (pozri časť 4.5).

Epileptiformné záchvaty sa vyskytovali predovšetkým po podaní vysokých dávok tramadolu alebo po súbežnom užívaní liekov, ktoré môžu znižovať prah záchvatov alebo sami vyvolávajú cerebrálne konvulzie (pozri časti 4.4 a 4.5).

*Neznáme:* sérotonínový syndróm.

##### Psychické poruchy

*Zriedkavé:* halucinácie, zmätenosť, úzkosť, poruchy spánku, nočné mory.

Psychické nežiaduce účinky sa môžu líšiť individuálne v intenzite a v charaktere (v závislosti od osobnosti a od trvania liečby). Patria k nim zmeny nálady (najčastejšie extáza, občas dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, občas zvýšenie) a zmeny kognitívnych a zmyslových schopností (napr. správanie pri rozhodovaní a poruchy vnímania).

Môže sa vyskytnúť závislosť, abúzus a návyk.

##### Poruchy oka

*Zriedkavé:* rozmazané videnie.

*Neznáme:* mydriáza.

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

*Menej časté:* účinky na kardiovaskulárnu reguláciu (palpitácia, tachykardia, posturálna hypotenzia alebo kardiovaskulárny kolaps). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov s fyzickým stresom.

*Zriedkavé:* bradykardia, zvýšenie krvného tlaku.

##### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Bolo zaznamenané aj zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah nebol potvrdený.

*Neznáme:* štikútko.

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu

*Veľmi časté:* nauzea.

*Časté:* vracanie, zápcha, sucho v ústach.

*Menej časté:* nutkanie na vracanie, gastrointestinálne podráždenie (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka.

##### Poruchy pečene a žlčových ciest

*Veľmi zriedkavé:* po použití tramadolu sa zaznamenali zvýšené hodnoty pečňových enzýmov.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

*Časté:* potenie.

*Menej časté:* kožné reakcie (napr. pruritus, vyrážka, urtikária).

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

*Zriedkavé:* motorická slabosť.

#### Poruchy obličiek a močových ciest

*Zriedkavé:* poruchy močenia (ťažkosti s močením, retencia moču).

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

*Časté:* únava.

#### **Fyzická závislosť**

Môže sa vyskytnúť závislosť, abúzus, návyk a abstinenčné príznaky. Abstinenčné symptómy, identické hlavne s abstinenčnými symptómami pri vysadení opioidov, môžu byť: nepokoj, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne symptómy.

*Veľmi zriedkavé:* atypické abstinenčné symptómy: záchvaty paniky, závažná anxieta, halucinácie, parestézia, tinnitus a iné nezvyčajné symptómy centrálného nervového systému.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom očakávajú príznaky podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálné pôsobiacich analgetík (opioidy). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, kŕče, útlm dýchania až zlyhanie dýchania.

Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

#### Liečba

Platia všeobecné pohotovostné opatrenia. Udržanie priechodnosti dýchacích ciest (aspirácia), udržanie dýchania a kardiovaskulárnej cirkulácie v závislosti od príznakov.

Je potrebné vyprázdniť žalúdok vyvolaním vracania (pacient pri vedomí) alebo výplachom žalúdka.

Treba tiež uvážiť podanie aktívneho uhlia, ak je potrebné, s použitím žalúdočnej trubice. V závislosti od času, ktorý uplynul od podania lieku, sa môže zväziť podanie laxatív na zrýchlenie eliminácie.

V prípade zníženého vedomia pacienta je nevyhnutná prednostná intubácia pred vykonaním týchto postupov.

Antidotum pri útlme dýchania je naloxón.

V pokusoch na zvieratách sa preukázalo, že naloxón nie je účinný pri kŕčovitých záchvatoch. V týchto prípadoch sa má podať diazepam intravenózne.

Tramadol sa len v malom množstve eliminuje hemodialýzou, hemofiltráciou alebo hemoperfúziou.

Preto liečba akútnej intoxikácie tramadolom hemodialýzou alebo hemofiltráciou samotnou nie je vhodná na detoxikáciu. Podanie vhodného laxatíva môže pomôcť k urýchleniu eliminácie neabsorbovaného tramadolu, ak sa podá skoro po predávkovaní.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, iné opioidy, ATC kód: N02AX02

#### Mechanizmus účinku

Tramadol je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum.

Je to neselektívny, čiastočný agonista  $\mu$ -,  $\delta$ - a  $\kappa$ - opioidných receptorov s vyššou afinitou k  $\mu$ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, sú inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalínu a zvýšené uvoľňovanie sérotonínu.

#### Farmakodynamické účinky/klinická účinnosť a bezpečnosť

Tramadol má antitusický účinok.

Na rozdiel od morfinu, široký rozsah analgetických dávok tramadolu nemá tlmivý účinok na dýchanie. Účinky na kardiovaskulárny systém sú nepatrné. Účinnosť tramadolu je 1/10 až 1/6 účinnosti morfinu.

#### Pediatrická populácia

Účinky enterálne a parenterálne podaného tramadolu boli skúmané v klinických skúšaníach, do ktorých bolo zapojených viac ako 2000 pediatrických pacientov vo veku od novorodencov do 17 rokov. Indikácie na liečbu bolesti študované v týchto skúšaníach zahŕňali pooperačnú bolesť (hlavne brucha), bolesť po chirurgickej extrakcii zuba, pri zlomeninách, popáleninách a traumách, ako aj iných bolestivých stavoch, ktoré si vyžadovali analgetickú liečbu po dobu aspoň 7 dní. Pri jednorazovej dávke do 2 mg/kg alebo viacnásobnej dávke do 8 mg/kg za deň (až do maximum 400 mg/deň) bola účinnosť tramadolu vyššia ako u placebo a vyššia alebo rovná paracetamolu, nalbufinu, petidínu alebo nízkym dávkam morfinu. Vykonané skúšaníia potvrdili účinnosť tramadolu. Bezpečnostný profil tramadolu bol u dospelých pacientov a pediatrických pacientov starších ako 1 rok podobný (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu.

Priemerná celková biologická dostupnosť je približne 70 %, bez ohľadu na príjem potravy.

Rozdiel medzi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným tramadolom je pravdepodobne výsledkom nízkeho *first-pass* efektu (účinnok prvého prechodu). *First-pass* efekt po perorálnom podaní je maximálne 30 %.

#### Distribúcia

Tramadol má vysokú tkanivovú afinitu ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Väzba na bielkoviny je okolo 20 %.

Po podaní 100 mg tabliet tramadolu s predĺženým uvoľňovaním sa maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{max} = 141 \pm 40$  ng/ml dosahuje po 4,9 hodinách. Po podaní 200 mg tabliet tramadolu s predĺženým uvoľňovaním sa dosahuje  $C_{max} = 260 \pm 62$  ng/ml po 4,8 hodinách.

Tramadol prechádza hematoencefalickou bariérou a placentou. Veľmi malé množstvá liečiva a jeho O-demetylovaného derivátu sa zistili v materskom mlieku (0,1 % a 0,02 % aplikovanej dávky v uvedenom poradí).

#### Biotransformácia

U ľudí sa tramadol prevažne metabolizuje N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Farmakologicky aktívny je len O-demetyltramadol. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné interindividuálne kvantitatívne rozdiely. Dosiaľ sa v moči zistilo 11 metabolitov. Pokusy na zvieratách preukázali, že O-demetyltramadol je 2-4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas  $t_{1/2\beta}$  (6 zdravých dobrovoľníkov) je 7,9 hodín (rozmedzie 5,4 až 9,6 hodín) a je približne rovnaký ako pri tramadole.

Inhibícia jedného alebo oboch izoenzýmov cytochrómu p450, CYP3A4 a CYP2D6 zapojených do metabolizmu tramadolu, môže ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívneho metabolitu.



### Eliminácia

Polčas eliminácie ( $t_{1/2\beta}$ ) je približne 6 hodín nezávisle od spôsobu podania. U pacientov vo veku nad 75 rokov môže byť predĺžený 1,4-krát.

Tramadol a jeho metabolity sa takmer úplne vylučujú obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej rádioaktivity podanej dávky. U pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol stanovený polčas eliminácie  $13,3 \pm 4,9$  hodín (tramadol) a  $18,5 \pm 9,4$  hodín (O-demetyltramadol) a v krajných prípadoch 22,3 hodín a 36 hodín. U pacientov s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu  $< 5$  ml/min) boli hodnoty  $11 \pm 3,2$  a  $16,9 \pm 3$  hodiny a v krajných prípadoch 19,5 a 43,2 hodín, v uvedenom poradí .

### Linearita

Tramadol má v terapeutickom rozmedzí dávok lineárny farmakokinetický profil.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťah medzi sérovými koncentráciami a analgetickým účinkom je závislý od dávky, v izolovaných prípadoch sa však značne líši. Sérová koncentrácia 100-300 ng/ml je zvyčajne účinná.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika tramadolu a O-demetyl-tramadolu, po jednorazovej dávke a perorálnom podaní viacerých dávok jedincom vo veku 1 rok až 16 rokov, bola všeobecne podobná farmakokinetike dospelých, u ktorých bola dávka stanovená podľa telesnej hmotnosti, ale s vyššou variabilitou u detí vo veku 8 rokov a mladších.

U detí mladších ako 1 rok bola farmakokinetika tramadolu a O-demetyl-tramadolu skúmaná, ale nebola úplne charakterizovaná. Informácie zo štúdií, ktoré zahŕňali aj túto pediatrickú skupinu preukázali, že rýchlosť tvorby O-demetyl-tramadolu prostredníctvom CYP2D6 sa u novorodencov kontinuálne zvyšuje a predpokladá sa, že približne v 1 roku veku dosiahne aktivita CYP2D6 úroveň dospelého jedinca. Navyše u detí do 1 roku môže byť následkom nezrelej glukoronidácie systému s nezrelej renálnej funkcie spomalená eliminácia a akumulácia O-demetyl-tramadolu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu potkanom a psom počas obdobia 6 - 26 týždňov a tiež po perorálnom podaní psom počas 12 mesiacov sa neobjavili žiadne zmeny v hematologických, klinicko – chemických a histologických vyšetreniach v súvislosti s liečivom. Iba po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah sa vyskytli centrálné symptómy: nepokoj, salivácia, kŕče a znížený nárast telesnej hmotnosti. Potkany a psy tolerovali perorálne dávky 20 mg/kg, resp. 10 mg/kg telesnej hmotnosti, psy tiež tolerovali rektálnu dávku 20 mg/kg telesnej hmotnosti.

Tramadol v dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň zapríčiňuje u matiek potkanov intoxikáciu, ktorá má za následok zvýšenú mortalitu u novonarodených potkanov. U potomstva sa vyskytli poruchy vývinu, ako poruchy osifikácie a oneskorené otvorenie vagíny a očí. Fertilita samcov potkanov nebola zmenená. Po podaní vyšších dávok ( $\geq 50$  mg/kg/deň) sa percento samíc s potomstvom znižovalo. U králikov sa pozorovali toxické účinky u matiek a anomálie skeletu u potomstva pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg.

V niekoľkých *in vitro* testoch sa zaznamenali správy o mutagénnych účinkoch.. V *in vivo* štúdiách sa žiadne takéto účinky nepozorovali. Na základe dostupných poznatkov nie je zrejmé, či má tramadol mutagénny potenciál.

Štúdie vo vzťahu k tumorogénnemu potenciálu tramadolu sa vykonali na potkanoch a myšiach. Štúdie na potkanoch nepreukázali žiadne zvýšenie rizika tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdiách na myšiach sa zistila zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov u samcov (závislá od dávky, s nepatrným zvýšením od 15 mg/kg) a zvýšené riziko pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nezávislé od dávky).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E341)  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
koloidný bezvodýoxid kremičitý (E551)  
stearát horečnatý (E470b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

PP/PE obal na tablety: 6 mesiacov po otvorení

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al /priehľadné PVC blistre v papierovej škatuľke obsahujúcej 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, a 500 tabliet.

Al /nepriehľadné PVC blistre bezpečné pred deťmi v papierovej škatuľke obsahujúcej 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, a 500 tabliet.

Polypropylénový obal na tablety s polyetylénovým poistným uzáverom obsahujúci 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 500 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Tramadol Retard Actavis 100 mg: 65/0216/07-S

Tramadol Retard Actavis 150 mg: 65/0217/07-S

Tramadol Retard Actavis 200 mg: 65/0218/07-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE**

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/03967-Z1A

Dátum prvej registrácie: 06.augusta 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18.októbra 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2021