

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tralgit SR 100  
100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Tralgit SR 150  
150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Tralgit SR 200  
200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním lieku Tralgit SR 100 obsahuje 100 mg tramadólium-chloridu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním lieku Tralgit SR 150 obsahuje 150 mg tramadólium-chloridu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním lieku Tralgit SR 200 obsahuje 200 mg tramadólium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Tralgit SR 100 sú takmer biele okrúhle šošovkovité hladké tablety.

Tralgit SR 150 sú takmer biele oválne tablety s obojstrannou deliacou ryhou.

Tralgit SR 200 sú takmer biele oválne tablety s deliacou ryhou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Akútna alebo chronická stredne silná až silná bolesť rôzneho pôvodu, predovšetkým v chirurgii, ortopédii, pôrodníctve, onkológii, neurológii, stomatológii (najmä po stomatologických zákrokoch).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka sa má nastaviť individuálne a prispôbiť intenzite bolesti a individuálnej odpovedi každého pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgetika. Celková denná dávka nemá presiahnuť 400 mg tramadólium-chloridu, s výnimkou špeciálnych klinických okolností.

Pokiaľ lekár neurčí inak, lieky Tralgit SR 100, Tralgit SR 150, Tralgit SR 200, sa užívajú nasledovne:

*Dospelí a dospievajúci od 12 rokov*

Zvyčajná počiatočná dávka je 100 mg tramadólum-chloridu 2-krát denne, každých 12 hodín (najlepšie ráno a večer). Podľa individuálnej potreby pacienta je možné užiť dávku aj v kratšom intervale ako 12 hodín, najskôr však za 6 hodín po predchádzajúcej dávke. Ak uvoľnenie bolesti nie je dostatočné, dávku možno zvýšiť na 150 mg alebo 200 mg 2-krát denne. Zvyčajne postačuje denná dávka 400 mg, avšak v indikovaných prípadoch (najmä u pacientov s onkologickým ochorením) je možné podať aj vyššie dávky.

Pri dennej dávke vyššej ako 400 mg tramadólum-chloridu je nevyhnutné počítať s vyšším výskytom nežiaducich účinkov, preto sa odporúča podávať takéto vysoké dávky len u onkologických pacientov a inak len výnimočne a čo najkratšiu dobu.

#### *Pediatrická populácia*

Liek Tralgit SR 100, Tralgit SR 150, Tralgit SR 200, tablety s predĺženým uvoľňovaním, nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov do 75 rokov bez klinických príznakov hepatálnej alebo renálnej insuficiencie zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania. U starších pacientov nad 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Preto ak je to potrebné, dávkovací interval sa má predĺžiť podľa potrieb pacienta.

#### *Pacienti s renálnou insuficienciou/dialýzou a hepatálnou insuficienciou*

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou môže byť eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa odporúča starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi dávkami podľa potrieb pacienta, primerane znížiť dávkovanie liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním liečiva alebo použiť liekovú formu bez predĺženého uvoľňovania liečiva (kapsuly, tablety, kvapky, injekcie).

V prípadoch ťažkej renálnej a/alebo hepatálnej insuficiencie sa tablety s predĺženým uvoľňovaním Tralgit SR 100, Tralgit SR 150 a Tralgit SR 200 neodporúčajú.

#### Dĺžka podávania

Dĺžka liečby je individuálna a závisí od charakteru ochorenia.

Liek Tralgit SR, tablety s predĺženým uvoľňovaním, sa nemá v žiadnom prípade užívať dlhšie, ako je nevyhnutne potrebné. Ak si charakter a závažnosť ochorenia vyžaduje dlhodobú liečbu týmto liekom, potom treba pacienta starostlivo a pravidelne monitorovať (v prípade potreby s prestávkami v liečbe) a stanoviť, či a do akej miery je ďalšia liečba nutná.

#### Spôsob podávania

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú celé (nerozhryzené, nerozdrvené), zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Liek sa môže užívať nezávisle od príjmu potravy.

#### *Ciele liečby a jej ukončenie*

Pred začatím liečby liekom Tralgit SR sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plánu ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má lekár s pacientom často komunikovať, aby zhodnotil potrebu pokračovania liečby, zvážil jej ukončenie a v prípade potreby upravil dávkovanie. Keď už pacient nevyžaduje liečbu tramadolom, môže byť vhodné postupne znižovať dávku, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Lieky Tralgit SR 100, Tralgit SR 150 a Tralgit SR 200 sa nesmú podávať

- pri precitlivenosti na liečivo, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pri precitlivenosti na iné opioidné analgetiká,

- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi, alebo psychotropnými látkami,
- súbežne s inhibítormi MAO a v priebehu 14 dní po ich vysadení z liečby (pozri časť 4.5),
- epileptickým pacientom bez adekvátnej kontroly liečbou,
- pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

Pre deti do 12 rokov je vhodné podávať liekovú formu s nižším obsahom liečiva.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tralgit SR 100, Tralgit SR 150 a Tralgit SR 200, tablety s predĺženým uvoľňovaním liečiva, sa môžu podávať len s veľkou opatrnosťou pri: zvýšenej citlivosti na opioidy, závislosti od opioidov, poruchách vedomia nejasného pôvodu, úrazoch hlavy, poruchách dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, zvýšenom vnútroľbečnom tlaku alebo pacientom v šoku.

Len s opatrnosťou je možné podať liek pacientom citlivým na vznik drogovej závislosti.

Podobne u pacientov s respiračnou depresiou alebo v prípadoch súbežného podávania centrálne pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom (pozri časť 4.5), ak je odporúčané dávkovanie výrazne prekročené (pozri časť 4.9), nemôže sa vylúčiť respiračná depresia.

Pacientom s ťažkým stupňom hepatálnej alebo renálnej insuficiencie a pacientom so sklonom ku kŕčom sa môže liek podávať len v nevyhnutných prípadoch, kedy prínos liečby prevýši jej riziká.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa zvyšuje pri prekročení odporúčanej dennej dávky (400 mg). Okrem toho tramadol môže zvyšovať riziko vzniku záchvatov kŕčov u pacientov súbežne užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku záchvatom kŕčov sa má podávať tramadol iba vo výnimočnom prípade.

##### *Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)*

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Tralgit SR, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie lieku Tralgit SR môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie lieku Tralgit SR môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti). Pred začatím liečby liekom Tralgit SR a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Pacientov treba informovať, aby sa v prípade výskytu týchto prejavov obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa preskúmanie súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s príznakmi a symptómami OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Odporúča sa užívať liek len po dobu nevyhnutne potrebnú, prípadne pri dlhodobej liečbe užívanie na krátky čas prerušiť. Pacientom so sklonom k nadmernému užívaniu liekov alebo k závislosti sa má tramadol podávať iba krátkodobo a pod prísny lekársky dohľadom.

##### *CYP2D6 genotypy*

Tramadol sa metabolizuje na aktívny metabolit O-desmetyltramadol prostredníctvom enzýmu CYP2D6 vylučovaného pečeňou, ktorý má 200-krát vyššiu afinitu k  $\mu$  opioidným receptorom zodpovedným za aktivitu tramadolu.

Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostať 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 predpisovaných dávkach.

Pacienti, ktorí sú ultrarýchli metabolizéri majú zvýšenú expozíciu voči O-desmetyltramadolu, čo vedie k zvýšeniu účinnosti tramadolu a vyššiemu riziku nežiaducich účinkov. Pri predpisovaní tramadolu známym ultrarýchlym metabolizérom je potrebná opatrnosť.

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:

Populácia	Prevalencia %
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická populácia	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2 % až 2 %
Kaukazská	3,6 % až 6,5 %
Grécka	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoeurópska	1 % – 2 %

#### *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>.

#### *Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky*

Súbežné používanie opioidov, vrátane tramadolu, s benzodiazepínmi môže spôsobiť útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká treba predpisovať súbežné používanie opioidov a benzodiazepínov len pacientom, u ktorých nie je možná iná vhodná alternatívna liečba.

Ak sa prijme rozhodnutie predpísať tramadol súbežne s benzodiazepínmi, majú sa predpísať najnižšie účinné dávky a minimálna dĺžka takého súbežného používania a dôkladne sledovať pacientov, pokiaľ ide o prejavy a príznaky útlmu a respiračnej depresie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby o týchto symptómoch vedeli (pozri časť 4.5).

#### *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.

Tramadol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s insuficienciou nadobličiek, pretože opioidné analgetiká môžu znížiť produkciu kortizolu.

### *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 zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Tralgit SR 100, Tralgit SR 150 a Tralgit SR 200 nie je vhodný na substitučnú liečbu závislosti od opioidov. Hoci je tramadol agonista opioidných receptorov, nepotláča abstinenčné symptómy pri liečbe morfinizmu.

Súbežné používanie opioidov, vrátane tramadolu, s alkoholom môže spôsobiť útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Súbežné používanie s alkoholom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Počas liečby platí zákaz konzumácie alkoholických nápojov.

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tramadol sa nemá podávať súbežne s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

Pri premedikácii s MAO inhibítormi 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa pozorovali život ohrozujúce interakcie na CNS, respiračnú a kardiovaskulárnu funkciu. Rovnaké interakcie s MAO inhibítormi sa nedajú vylúčiť počas liečby liekom Tralgit SR.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky

Súbežné používanie opioidov so sedatívami ako sú benzodiazepíny a im podobné lieky zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti kvôli aditívnemu tlmivému účinku na CNS. Dávkovanie a dĺžku súbežného používania benzodiazepínov a opioidov je nutné obmedziť (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie alkoholu a opioidov zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti kvôli aditívnemu tlmivému účinku na CNS. Súbežné používanie s alkoholom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie tramadolu a iných centrálne pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom na CNS, môže zosilňovať účinky na CNS (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie lieku Tralgit SR s gabapentínoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

Výsledky farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (inhibitor enzýmov) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný.

Súbežné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť čas pôsobenia.

Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibitorov spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať záchvaty kŕčov.

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínergnych liečiv, ako sú selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibitory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva, mirtazapín a antagonistu 5-HT<sub>3</sub>, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vysadením sérotonínergnych liečiv nastáva zvyčajne okamžité zlepšenie. Liečba závisí od typu a závažnosti symptómov.

Pri súčasnom podávaní tramadolu s antagonistami vitamínu K je potrebné sledovať zvýšenie ich účinku (napr. zvýšenie INR, krvácanie).

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarín) je potrebná opatrnosť, pretože u niektorých pacientov sa vyskytlo zvýšenie INR s veľkým krvácaním a ekchymózy.

Ostatné lieky, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4 (ako sú ketokonazol a erytromycín), môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal (pozri časť 4.8).

V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického 5-HT<sub>3</sub> antagonistu ondansetrónu sa u pacientov s pooperačnou bolesťou zvýšila požiadavka na tramadol.

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

##### Gravidita

V štúdiách na zvieratách sa prejavil vplyv vysokých dávok tramadolu na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Teratogénne účinky sa nezistili. Tramadol prechádza placentárnou bariérou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity.

Tramadol, podávaný pred alebo počas pôrodu, neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré nie sú zvyčajne klinicky významné. Dlhodobé užívanie počas gravidity môže viesť k vzniku novorodeneckého abstinenčného syndrómu. Tramadol sa nemá podávať tehotným ženám.

##### Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke preniká 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. Pre mimoriadne závažné dôvody je možné jednorazové podanie. Po podaní jednotlivej dávky tramadolu nie je zvyčajne nutné prerušiť dojčenie.

##### Fertilita

Sledovanie po uvedení lieku na trh nenaznačilo účinok tramadolu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok tramadolu na fertilitu.

#### 4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní tohto lieku pacient nesmie viesť vozidlá ani vykonávať iné činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť, schopnosť sústredenia a koordináciu pohybov. Aj pri užívaní podľa odporúčania môže liek Tralgit SR 100, Tralgit SR 150, Tralgit SR 200, tablety s predĺženým uvoľňovaním, prívodiť ospalosť, závrat, útlm a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. Tento účinok sa môže dostaviť najmä pri súbežnom užití iných liekov s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu a alkoholom.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa vyskytuje nauzea a závrat, obidva sa vyskytujú u viac ako 10 % pacientov.

Občas sa môže vyskytnúť vracanie, zápcha, potenie, sucho v ústach, bolesti hlavy, somnolencia (ospalosť) a zmätenosť.

V ojedinelých prípadoch môže tramadol spôsobiť zmeny kardiovaskulárnych funkcií (napr. palpitácia, tachykardia, postulárna hypotenzia alebo kardiovaskulárny kolaps). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť predovšetkým v súvislosti s intravenóznym podaním a u pacientov po fyzickej záťaži.

Tiež sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne ťažkosti (pocit tlaku v žalúdku, bolesti žalúdka alebo brucha, grganie) a kožné reakcie (napr. pruritus, vyrážky, urtikárie).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bol pozorovaný výskyt svalovej slabosti, zmeny chuti a poruchy močenia.

Môžu sa vyskytnúť rôzne psychické nežiaduce účinky, ktoré sa individuálne líšia čo do intenzity a povahy podľa typu osobnosti a dĺžky podávania lieku. Sem patria zmeny nálady (obyčajne excitácia, občas dysfórie), zmeny v aktivite (obyčajne supresia, občas zvýšenie) a zmeny kognitívnej a senzorickej kapacity (napr. schopnosť rozhodovania, poruchy vnímania) zriedkavo boli hlásené halucinácie.

V zriedkavých prípadoch boli popísané alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospazmy, sipenie, angioneurotický edém) a anafylaxia.

Boli popísané zriedkavé prípady epileptiformných záchvatov. Vyskytli sa najmä po aplikácii vysokých dávok tramadolu alebo po súbežnej aplikácii liečiv, ktoré môžu znížiť prah pre vznik záchvatov alebo samé vyvolávajú kŕče (napr. antidepresíva alebo neuroleptiká).

V zriedkavých prípadoch bolo popísané zvýšenie krvného tlaku a bradykardia. Bolo popísané aj zhoršenie astmy, aj keď nebol zistený kauzálny vzťah.

Bola popísaná depresia dychovej funkcie, ktorá sa vyskytla v prípadoch, kedy bola značne prekročená odporúčaná dávka a súbežne boli podané iné lieky s centrálnym účinkom.

Môže dôjsť k rozvoju závislosti. Môžu sa objaviť nasledujúce symptómy alebo abstinenčné reakcie, obdobné tým, ktoré možno pozorovať pri vysadení opiátov: nepokoj (agitácia), nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tras a gastrointestinálne symptómy.

V niekoľkých veľmi zriedkavých prípadoch bolo v časovej súvislosti s podávaním tramadolu popísané zvýšenie aktivity pečenejých enzýmov.

V nasledujúcej tabuľke sú sumarizované vyššie uvedené a niektoré ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajúce jednotlivé hlásenia, ktoré boli rozdelené do tried podľa orgánových systémov MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
-----------------------------------	------------	------------------

Poruchy imunitného systému	zriedkavé	alergické reakcie, anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	nechutenstvo*
	neznáme	hypoglykémia insuficiencia nadobličiek
Psychické poruchy	zriedkavé	Nasledujúce reakcie sa môžu líšiť povahou a intenzitou v závislosti od konkrétneho jednotlivca: zmätenosť poruchy spánku zmeny nálady (excitácia, dysfória) zmeny aktivity (zvyčajne útlm) halucinácie
	veľmi zriedkavé	závislosť nepokoj agitácia nervozita
	neznáme	nočné mory úzkosť delírium zmeny kognitívnej a zmyslovej kapacity (napr. rozhodovacie správanie, poruchy vnímania)
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat
	časté	bolesť hlavy somnia (ospalosť)
	zriedkavé	zmeny chuti parestézia epileptiformné záchvaty (kŕče) zvýšenie aktivity poruchy kognitívnych funkcií poruchy vnímania
	veľmi zriedkavé	hyperkinéza tras (tremor)
	neznáme	mimovoľné svalové kontrakcie porucha reči porucha koordinácie synkopa sérotónínový syndróm (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy oka	zriedkavé	rozmazané videnie
	neznáme	mióza mydriáza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	Účinky na kardiovaskulárnu činnosť (napr. palpitácia, tachykardia). Tieto účinky sa môžu vyskytnúť najmä pri intravenóznom podaní a u pacientov po fyzickej záťaži.
	zriedkavé	bradykardia
Poruchy ciev	menej časté	posturálna hypotenzia kardiovaskulárny kolaps



Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	depresia dychovej funkcie dyspnoe bronchospazmy sipenie zhoršenie astmy
	neznáme	štikútka
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea
	časté	vracanie sucho v ústach zápcha*
	menej časté	žalúdočné ťažkosti* hnačka
	zriedkavé	gastrointestinálne ťažkosti bolesti brucha* grganie
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	poškodenie pečene (hepatocelulárne, zmiešané, cholestatické)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	potenie
	menej časté	pruritus vyrážka urtikária
	veľmi zriedkavé	angioneurotický edém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	svalová slabosť
	neznáme	dystónia hypertónia
Poruchy obličiek a močových ciest	zriedkavé	poruchy močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	nedostatok androgénu (poruchy erekcie /ejakulácie)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zriedkavé	zvýšenie krvného tlaku
	veľmi zriedkavé	zvýšenie aktivity pečeneých enzýmov

\* - údaje z poregistračnej štúdie bezpečnosti

#### Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku Tralgit SR môže viesť k liekovej závislosti, a to aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

#### 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*

Predávkovanie môže byť smrteľné. Príznaky predávkovania sú typické ako pri iných opioidných analgetikách a zahŕňajú

- miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia rôzneho stupňa (sedáciu až kómu), kŕče a útlm dýchania môže sa vyskytnúť až zástava dýchania a útlm črevnej peristaltiky,

- a/alebo
- bol hlásený aj sérotonínový syndróm (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

### *Liečba*

Liečba predávkovania musí byť komplexná. Je potrebné zaistiť priechodnosť dýchacích ciest (pozor na aspiráciu!) a v závislosti od príznakov zaistiť dýchanie a kardiovaskulárnu cirkuláciu. Antidotom pri depresii dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na kŕče. V týchto prípadoch sa má intravenózne podať diazepam.

V prípade intoxikácie perorálnou formou tramadolu, sa odporúča gastrointestinálna dekontaminácia aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka iba do dvoch hodín po predávkovaní. Gastrointestinálnu dekontamináciu v neskoršom čase možno použiť pri intoxikácii výnimočne veľkou dávkou alebo u foriem s predĺženým uvoľňovaním.

Hemodialýza a hemoperfúzia len v minimálnej miere pomáhajú eliminovať tramadólum-chlorid z krvného séra. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná na detoxikáciu pri liečbe akútnej intoxikácie liekom Tralgit SR 100, Tralgit SR 150, Tralgit SR 200, tablety s predĺženým uvoľňovaním.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, opioidné analgetiká (anodyná), ATC kód: N02AX02

#### Mechanizmus účinku

Tramadol je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$ -opioidných receptoroch s vyššou afinitou k  $\mu$ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, je inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalinu a zvýšenie uvoľňovania sérotonínu.

Tramadol má antitusický účinok. Na rozdiel od morfinu, analgetické dávky tramadolu presahujúce terapeutické rozmedzie nemajú depresívny účinok na dýchanie. Taktiež gastrointestinálna motilita nie je ovplyvnená. Účinky na kardiovaskulárny systém sú nepatrné. Účinnosť tramadolu je 1/10 až 1/6 účinnosti morfinu.

#### Pediatrická populácia

Účinok enterálneho a parenterálneho podania tramadolu bol skúmaný v klinických štúdiách u viac ako 2000 detských pacientov vo veku od novorodenca do 17 rokov. Indikácie pre liečbu bolesti sledovanej v týchto štúdiách zahŕňali bolesť po operácii (hlavne abdominálne), po chirurgickej extrakcii zuba, z dôvodu zlomenín, popálenín a traumy, ako aj iných bolestivých stavov, ktoré by mohli vyžadovať analgetickú liečbu po dobu najmenej 7 dní.

Po jednorazovom podaní dávok až do 2 mg / kg alebo opakovanom podaní dávok až do 8 mg / kg za deň (až k maximálnej dávke 400 mg denne), bolo zistené, že účinnosť tramadolu je vyššia ako placebo a vyššia alebo ekvivalentná ako paracetamolu, nalbufinu, petidínu alebo nízkych dávok morfinu. Uskutočnené štúdie potvrdili účinnosť tramadolu. Bezpečnostný profil tramadolu bol podobný u dospelých a detských pacientov starších ako 1 rok (pozri časť 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po i.m. podaní sa tramadol rýchlo a úplne absorbuje: maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{max}$  sa dosiahne po 45 minútach a biologická dostupnosť je takmer 100 %.

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu. Absorpčný polčas je  $0,38 \pm 0,18$  hod.

Porovnanie AUC po perorálnom a i.v. podaní vykazuje biologickú dostupnosť  $68 \pm 13 \%$  pre kapsuly. Absolútna dostupnosť tramadolu v liekovej forme kapsuly 50 mg je extrémne vysoká v porovnaní s ostatnými opioidnými analgetikami. Maximálna plazmatická koncentrácia po podaní tramadolu 50 mg kapsúl sa dosiahne asi po 2 hodinách.

Po podaní tramadolu 100 mg v tabletách s postupným uvoľňovaním sa maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{max}$   $141 \pm 40$  ng/ml dosahuje po 4,9 hod. a po podaní 200 mg dávky sa dosahuje  $C_{max}$   $260 \pm 62$  ng/ml po 4,8 hod.

Neexistuje zásadný rozdiel medzi farmakokinetikou tramadolu v tabletách, perorálnom roztoku a kapsulách so zreteľom na biologickú dostupnosť podľa merania AUC. Zistil sa 10 % rozdiel  $C_{max}$  medzi kapsulami a tabletami. U perorálnych kvapiek (nalačno) je maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{max}$  po 1 hodine, u tabliet po 1,5 hodine, u kapsúl po 2,2 hodinách.

Tramadol má vysokú tkanivovú afinitu ( $V_d$ ,  $\beta = 203 \pm 40$  l). Väzba na plazmatické proteíny je okolo 20 %.

### Distribúcia

Tramadol prestupuje hematoencefalickou a placentárnou bariérou. Veľmi malé množstvo liečiva a jeho O-demetylovaného derivátu bolo nájdené v materskom mlieku (0,1 % a 0,02 % aplikovanej dávky).

### Biotransformácia

U ľudí je tramadol prevažne metabolizovaný N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Iba O-desmetyltramadol je farmakologicky aktívny. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Dosiaľ sa v moči našlo 11 metabolitov. Štúdie na zvieratách dokázali, že O-desmetyltramadol je 2 až 4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas  $t_{1/2,B}$  (6 dobrovoľníkov) je 7,9 h (rozsah 5,4 – 9,6 h) a je približne rovnaký ako pri tramadole.

Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6 ktorá je súčasťou biotransformácie tramadolu môže mať vplyv na plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívnych metabolitov.

### Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej izotopom značenej podanej dávky. Polčas eliminácie  $t_{1/2,B}$  je približne 6 h, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4-krát.

V prípade poškodenej funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) a  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetyltramadol), v krajnom prípade 22,3 h a 36 h. U pacientov s renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu  $< 5$  ml/min) boli tieto hodnoty  $11 \pm 3,2$  h a  $16,9 \pm 3$  h, v krajnom prípade 19,5 h a 43,2 h.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Vzťah medzi sérovými koncentraciami a analgetickým účinkom je závislý na dávke, ale v izolovaných prípadoch sa značne mení. Účinná sérová koncentrácia je zvyčajne 100 – 300 ng/ml.

### Pediatrická populácia

Zistilo sa, že u pacientov vo veku 1 rok až 16 rokov bola farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu po jednorazovom alebo opakovanom perorálnom podávaní vo všeobecnosti podobná ako u dospelých, pri úprave dávky podľa telesnej hmotnosti, ale s vyššou interindividuálnou variabilitou u detí vo veku 8 rokov a mladších.

U detí do 1 roku veku bola farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu študovaná, avšak nebola plne charakterizovaná. Informácie zo štúdií vrátane tejto vekovej skupiny ukazujú, že miera tvorby O-desmetyltramadolu cestou CYP2D6 sa u novorodencov plynule zvyšuje a predpokladá sa, že asi v 1 roku veku je dosiahnutá rovnaká aktivita CYP2D6 ako u dospelých. Okrem toho, plne

nevyvinuté systémy glukuronidácie a renálnych funkcií môžu viesť k pomalej eliminácii a akumulácii O-desmetyltramadolu u detí do 1 roku veku.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu potkanom a psom počas 6 – 26 týždňov a po perorálnom podaní psom po dobu 12 mesiacov sa neobjavili v súvislosti s liečivom žiadne zmeny v hematologických, klinicko-chemických a histologických vyšetreniach. Po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah sa vyskytli iba prejavy podráždenia centrálného nervového systému: nepokoj, salivácia, kŕče a úbytok telesnej hmotnosti. Potkany a psy tolerovali perorálne dávky 20 mg/kg a 10 mg/kg telesnej hmotnosti, rektálna dávka 20 mg/kg telesnej hmotnosti u psov nevyvolala žiadnu reakciu.

U samíc potkanov mali dávky tramadolu vyššie ako 50 mg/kg/deň toxické účinky a zvýšili neonatálnu mortalitu. Retardácia potomstva sa vyskytla vo forme porúch osifikácie a oneskoreného otvorenia vagíny a očí. Fertilita samcov a samíc nebola ovplyvnená. U králikov boli pozorované toxické účinky pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg a u potomstva anomálie skeletu.

V niektorých *in vitro* testoch sa potvrdili mutagénne účinky. V *in vivo* štúdiách sa podobné účinky nezistili. V súvislosti s týmito poznatkami môže byť tramadol klasifikovaný ako nemutagénny.

Štúdie tumorigénneho potenciálu tramadólíum-chloridu sa vykonali na potkanoch a myšiach. Štúdia na potkanoch neukázala žiadne zvýšenie výskytu tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdiu na myšiach sa zistil zvýšený výskyt adenómov pečeneových buniek u samcov (na dávke závislé, nevýznamné zvýšenie od dávky 15 mg/kg vyššie) a zvýšenie pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie na dávke závislé).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol-dibehenát  
fosforečnan vápenatý, dihydrát  
povidón K 25  
oxid kremičitý, koloidný

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Tralgit SR 100: 3 roky  
Tralgit SR 150: 2 roky  
Tralgit SR 200: 2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15 °C až 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

blister, fólia PVC/hliníková fólia, papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa

Veľkosť balenia:

10 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, a. s.  
Einsteinova 24  
851 01 Bratislava  
Slovenská republika

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Tralgit SR 100: 65/0258/02-S  
Tralgit SR 150: 65/0259/02-S  
Tralgit SR 200: 65/0260/02-S

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

Dátum prvej registrácie: 8. novembra 2002  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. júna 2008

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024