

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramadol Krka 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Tramadol Krka 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Tramadol Krka 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 100 mg tramadólíum-chloridu.
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg tramadólíum-chloridu.
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg tramadólíum-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

	100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
laktóza:	2,38 mg	2,37 mg	2,34 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Tramadol Krka 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vytlačenou značkou T1 na jednej strane tablety.
Priemer tablety: približne 10 mm.

Tramadol Krka 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Svetle oranžovoružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vytlačenou značkou T2 na jednej strane tablety.
Priemer tablety: približne 10 mm.

Tramadol Krka 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Svetloružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vytlačenou značkou T3 na jednej strane tablety.
Priemer tablety: približne 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne silnej až silnej bolesti.

Tramadol Krka je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má prispôbiť intenzite bolesti a citlivosti každého pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka vhodná na analgéziu. Celková denná dávka okrem výnimočných prípadov nemá presiahnuť 400 mg liečiva.

Ak lekár neurčí inak, Tramadol Krka sa podáva nasledovne:

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Zvyčajná začiatková dávka je 50-100 mg tramadólium-chloridu dvakrát denne, ráno a večer. Ak je potrebná začiatková dávka nižšia ako 100 mg, má sa použiť iný liek s obsahom tramadólium-chloridu. Ak úľava od bolesti nie je dostatočná, dávka sa môže titrovať nahor na 150 mg alebo 200 mg tramadólium-chloridu dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Deti

Tramadol Krka nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov.

Starší pacienti

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

Pacienti s renálnou insuficienciou/na dialýze a hepatálnou insuficienciou

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou je eliminácia tramadolu spomalená. U menej závažných prípadov treba zväziť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta. V prípadoch závažnej renálnej a/alebo hepatálnej insuficiencie sa Tramadol Krka tablety s predĺženým uvoľňovaním neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať celé, nesmú sa deliť alebo žuť, majú sa užiť s dostatočným množstvom tekutiny, s jedlom alebo bez jedla.

Dĺžka liečby

Tramadol sa nesmie za žiadnych okolností podávať dlhšie, ako je nevyhnutne potrebné. Pri liečbe chronickej bolesti tramadolom je nevyhnutné vziať do úvahy povahu a závažnosť ochorenia, potom sa má vykonať starostlivé a pravidelné monitorovanie (ak je to potrebné s prestávkami v liečbe), aby sa stanovilo, či a v akom rozsahu je potrebná ďalšia liečba.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom Tramadol Krka 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, zväzil 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 zväziť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Tramadol Krka je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo inými psychotropnými látkami,
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5),

- u pacientov s epilepsiou neadekvátne kontrolovaných liečbou,
- pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tramadol sa má podávať len s veľkou opatnosťou pacientom závislým od opioidov, pacientom s poranením hlavy, pacientom v šoku, pri poruche vedomia nejasného pôvodu, pri poruche dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku.

Len s opatnosťou je možné liek podávať pacientom citlivým na opioidy.

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

Pri liečbe pacientov s respiračnou depresiou alebo v prípade súbežného podávania liekov s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5), alebo ak je odporúčané dávkovanie výrazne prekročené (pozri časť 4.9), je potrebná opatnosť, keďže v týchto situáciách nie je možné vylúčiť útlm dýchania.

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, autonómnou 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.

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.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Tramadol Krka, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie lieku Tramadol Krka 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 Tramadol Krka 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 Tramadol Krka 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 zvažovať konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Tramadol nie je vhodný na substitučnú liečbu pacientov závislých od opioidov. Hoci je tramadol agonista opioidov, nepotláča abstinenčné príznaky po vysadení morfinu.

Súbežné používanie tramadolu a sedatív ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá môže spôsobiť sedáciu, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Z dôvodu týchto rizík, súbežné predpisovanie s týmito sedatívami má byť určené len pacientom, u ktorých nie je možná iná alternatívna liečba. Ak sa rozhodne, že tramadol sa bude užívať súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V súvislosti s tým sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby si boli vedomí týchto príznakov (pozri časť 4.5).

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

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje pečeňovým enzýmom CYP2D6. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatok tohto enzýmu môže byť prítomný až u 7 % kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus (ultra-rapid metabolisers), existuje riziko vzniku intoxikácie opioidmi už pri bežne predpisovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú zmätenosť, somnolenciu, plytké dýchanie, zúžené zrenice, nevoľnosť, vracanie, 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. Súhrn odhadov prevalence 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 %

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, ak sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či nedôjde k príznakom intoxikácie opioidmi vrátane respiračnej depresie.

Deti s poruchou funkcie dýchania

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať poruchu funkcie dýchania vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, viacnásobnými zraneniami alebo podstupujúcich rozsiahle chirurgické zákroky. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Pri liečbe inhibítormi MAO 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa zaznamenali život ohrozujúce interakcie na úrovni centrálného nervového systému, dýchacieho a kardiovaskulárneho systému. Tie isté interakcie s inhibítormi MAO nemožno vylúčiť ani pri liečbe Tramadolom Krka.

Súbežné podávanie tramadolu a iných liečiv s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinok na CNS (pozri časť 4.8).

Výsledky farmakokinetických štúdií doteraz preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (inhibítora enzýmov) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný. Súbežné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dĺžku jeho účinku.

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho účinku tlmenia CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie lieku Tramadol Krka s gabapentínoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže viesť k útlmu dýchania, hypotenzii, silnej sedácii, kóme alebo smrti.

Tramadol môže indukovať kŕče a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítorov 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, tetrahydrokanabínol), vyvolať záchvaty.

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínergých liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarínom) je potrebné starostlivé monitorovanie pacientov, pretože u niektorých pacientov sa vyskytlo zvýšenie INR so závažným krvácaním a vznikom ekchymóz.

Ostatné inhibítory CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne aj metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nebol skúmaný (pozri časť 4.8).

V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického antagonistu receptorov 5-HT₃, ondansetrónu, sa u pacientov s pooperačnou bolesťou zvýšila potreba podávania tramadolu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V štúdiách na zvieratách sa prejavil vplyv vysokých dávok tramadolu na vývin orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Tramadol prechádza placentou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity. Tehotné ženy preto nemajú používať tramadol.

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 abstinenčného syndrómu u novorodenca.

Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. V období bezprostredne po pôrode zodpovedá táto hodnota pri perorálnej dennej dávke matky až do 400 mg priemernému množstvu tramadolu užitému dojčenými novorodencami na úrovni 3 % dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti matky.

Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas dojčenia alebo, ako alternatíva, dojčenie by sa počas liečby tramadolom malo prerušiť. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj ak sa liek užíva podľa odporúčania, môže tramadol vyvolať somnolenciu a závrat, a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. To platí najmä v prípade, ak sa použije v kombinácii s alkoholom alebo s inými psychotropnými látkami.

Tento liek môže zhoršiť kognitívne funkcie a môže ovplyvniť schopnosť pacienta bezpečne riadiť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri vyhodnocovaní nežiaducich účinkov sú frekvencie definované nasledovne:

- 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)

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nauzea a závrat, vyskytujúce sa u viac ako 10 % pacientov.

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, angioneurotický edém) a anafylaxia.	
Poruchy metabolizmu a výživy				Zmeny chuti do jedla.	Hypoglykémia
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť, poruchy spánku, delírium, úzkosť a nočné mory. Po podaní tramadolu sa môžu objaviť rôzne psychické nežiaduce reakcie, ktoré sa líšia	

				<p>intenzitou a charakterom (v závislosti od osobnosti pacienta a od trvania liečby). Patria k nim zmeny nálady (zvyčajne euforická nálada, príležitostne dysfória), zmeny vo vykonávaní bežných činností (zvyčajne zníženie niekedy zvýšenie) a zmeny kognitívnych a zmyslových schopností (napr. správanie pri rozhodovaní, poruchy vnímania). Môže sa vyskytnúť lieková závislosť.¹ Abstinénčné príznaky sú podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vysadení opiátov. Môžu to byť: agitácia, úzkosť, nervozita, insomnie, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne symptómy. Medzi ostatné symptómy, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: panické záchvaty, ťažká úzkosť, halucinácie, parestézie, tinitus a nezvyčajné symptómy na úrovni CNS (zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).</p>	
Poruchy nervového systému	Závrat.	Bolesť hlavy, somnolencia.		<p>Poruchy reči, parestézie, tremor, epileptiformné kŕče, mimovoľné svalové kontrakcie, poruchy koordinácie, synkopa.</p>	Sérotonínový syndróm

				Kŕče sa vyskytovali najčastejšie po podaní vysokých dávok tramadolu alebo po súbežnom podaní liekov, ktoré znižujú prah kŕčov (pozri časti 4.4 a 4.5).	
Poruchy oka				Mióza, mydriáza, rozmazané videnie.	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (palpitácie, tachykardia). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov pri fyzickej záťaž.	Bradykardia.	
Poruchy ciev			Ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (ortostatická hypotenzia alebo kardiovaskulárny kolaps). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov pri fyzickej záťaž.		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Depresia dýchania, dyspnoe. Ak sa výrazne prekročí odporúčané dávkovanie alebo súbežne sa podávajú iné lieky s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5), môže nastať depresia dýchania.	Štikútko.

				Bolo zaznamenané zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah nebol potvrdený.	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea.	Zápcha, sucho v ústach, vracanie.	Napínanie na vracanie, gastrointestinálne ťažkosti (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka.		
Poruchy pečene a žlčových ciest					V niekoľkých ojedinelých prípadoch sa zaznamenalo zvýšenie pečenných enzýmov v dočasnej spojitosti s terapeutickým použitím tramadolu.
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Hyperhidróza.	Kožné reakcie (napr. svrbenie, vyrážka, urtikária).		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Motorická slabosť.	
Poruchy obličiek a močových ciest				Poruchy močenia (dyzúria a retencia moču).	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava.			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				Zvýšenie krvného tlaku.	

¹Opakované užívanie lieku Tramadol Krka môže viesť k liekovej závislosti dokonca 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

Symptómy

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť symptómy podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri iných centrálne pôsobiacich analgetikách (opioidoch). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, záchvaty a útlm dýchania až zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba

Postupuje sa podľa obvyklých zásad prvej pomoci. Je potrebné zaistiť priechodnosť dýchacích ciest (pozor na aspiráciu!) a v závislosti od príznakov zaistiť dýchanie a cirkuláciu. Antidotom pri depresii dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na záchvaty. V týchto prípadoch sa má podať diazepam intravenózne.

V prípade intoxikácie perorálnou liekovou formou s obsahom tramadolu, gastrointestinálna dekontaminácia aktívnym uhlím alebo gastrickou lavážou sa odporúča iba do dvoch hodín po predávkovaní. Gastrointestinálnu dekontamináciu v neskoršom čase možno použiť pri intoxikácii výrazne vysokými dávkami alebo liekovou formou s predĺženým uvoľňovaním. Tramadol sa len minimálne eliminuje zo séra hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie Tramadolom Krka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Tramadol je centrálne pôsobiace opioidné analgetikum. Je to neselektívny, úplný agonista na μ , δ a κ opioidných receptoroch s vyššou afinitou k μ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, je inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu neurónmi a zvýšenie uvoľňovania sérotonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Tramadol má antitusický účinok. Na rozdiel od morfinu, analgetické dávky tramadolu presahujúce terapeutické rozmedzie nemajú depresívny účinok na dýchanie. Nie je ovplyvnená ani gastrointestinálna motilita. Účinky na kardiovaskulárny systém sú nevýrazné. Účinnosť tramadolu je 1/10 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinnosti morfinu.

Pediatrická populácia

Účinky enterálne a parenterálne podaného tramadolu sa sledovali v klinických skúšaniach, ktoré zahŕňali viac ako 2 000 pediatrických pacientov vo veku od novorodencov do 17 rokov. Indikácie pre liečbu bolesti, sledované v týchto skúšaniach, zahŕňali pooperačnú bolesť (hlavne abdominálnu), bolesť po chirurgickej extrakcii zuba, bolesť pri fraktúrach, popáleninách a úrazoch, ako aj iné bolestivé stavy vyžadujúce analgetickú liečbu trvajúcu minimálne 7 dní.

Pri jednorazových dávkach do 2 mg/kg alebo viacnásobných dávkach do 8 mg/kg denne (maximálne do 400 mg denne), sa zistila vyššia účinnosť tramadolu oproti placebo, a vyššia alebo rovnaká ako pri paracetamole, nalbufine, petidíne alebo nízkej dávke morfinu. Vykonané skúšania potvrdili účinnosť tramadolu. Bezpečnostný profil tramadolu bol podobný u dospelých a pediatrických pacientov starších ako 1 rok (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je približne 70 %, bez ohľadu na súbežný príjem potravy. Rozdiel medzi absorbovaným a nezmetabolizovaným biologicky dostupným tramadolom je pravdepodobne dôsledkom nízkeho

metabolizmu po prvom prechode pečeňou („first-pass efekt“). First-pass efekt po perorálnom podaní je maximálne 30 %.

Distribúcia

Po podaní 100 mg tramadolium-chloridu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa maximálna plazmatická koncentrácia $C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml dosiahne po 4,9 hodinách. Po podaní 200 mg tramadolium-chloridu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa $C_{\max} 260 \pm 62$ ng/ml dosiahne po 4,8 hodinách. Tramadol má vysokú afinitu ku tkanivám ($V_{d, \beta} = 203 \pm 40$ l). Väzba na plazmatické bielkoviny je okolo 20 %. 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 % podanej dávky v uvedenom poradí).

Biotransformácia

U ľudí je tramadol prevažne metabolizovaný N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Iba O-demetyltramadol je farmakologicky aktívny. Počet ostatných metabolitov sa líši. Dosiaľ sa v moči našlo jedenásť metabolitov. Štúdie na zvieratách dokázali, že O-demetyltramadol je 2- až 4-krát účinnejší ako materské liečivo. Jeho polčas $t_{1/2, \beta}$ (6 dobrovoľníkov) je 7,9 h (rozsah 5,4 - 9,6 h) a je približne rovnaký ako pri tramadole.

Inhibícia jedného alebo oboch izoenzymov CYP3A4 a CYP2D6 zapojených do metabolizmu tramadolu môže ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívnych metabolitov.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej rádioaktívnym izotopom značenej podanej dávky. Polčas eliminácie $t_{1/2, \beta}$ je približne 6 h, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4-krát. V prípade poruchy 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-demetyltramadol), v hraničnom 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 hraničnom prípade 19,5 h a 43,2 h.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika tramadolu a O-demetyltramadolu po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní deťom vo veku 1 rok až 16 rokov bola vo všeobecnosti po úprave dávky podľa hmotnosti podobná farmakokinetike u dospelých, ale s vyššou interindividuálnou variabilitou u detí vo veku 8 rokov a mladších.

U detí mladších ako 1 rok sa skúmala farmakokinetika tramadolu a O-demetyltramadolu, ale nebola úplne charakterizovaná. Informácie zo štúdií zahŕňajúcich túto vekovú skupinu naznačujú, že rýchlosť vzniku O-demetyltramadolu pomocou CYP2D6 sa u novorodencov kontinuálne zvyšuje a predpokladá sa, že aktivita CYP2D6 dosiahne úroveň aktivity dospelých približne vo veku 1 rok. Okrem toho nezrelé systémy glukuronidácie a nezrelá funkcia obličiek môžu u detí mladších ako 1 rok spôsobiť pomalú elimináciu a akumuláciu O-demetyltramadolu.

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 výrazne 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 (od dávky závislé, nevýznamné zvýšenie od dávky 15 mg/kg vyššie) a zvýšenie pľúcnych tumorov u samíc vo všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie závislé od dávky).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza
celulóza, mikrokryštalická
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Filmová vrstva

hypromelóza
laktóza, monohydrát
oxid titaničitý (E171)
makrogol
triacetín
oxid železitý, červený (E172) – *len pre 150 mg a 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*
oxid železitý, žltý (E172) – *len pre 150 mg a 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Detský bezpečnostný blister (PVC/PVDC biely film/teplovzdorný papier/ALU fólia): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v škatuľke.

Detský bezpečnostný perforovaný blister s jednotlivými dávkami (PVC/PVDC biely film/teplovzdorný papier/ALU fólia): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tramadol Krka 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0366/18-S
Tramadol Krka 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0367/18-S
Tramadol Krka 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0368/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. novembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).