

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ

### 1. NÁZOV LIEKU

Adamon SR 50 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
Adamon SR 100 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Jedna kapsula obsahuje 50 mg tramadólum-chloridu, čo zodpovedá 43,92 mg tramadolu.  
Jedna kapsula obsahuje 100 mg tramadólum-chloridu, čo zodpovedá 87,84 mg tramadolu.

Pomocné látky so známym účinkom  
50 mg kapsula obsahuje sacharózu (9,375 mg/kapsula).  
100 mg kapsula obsahuje sacharózu (18,75 mg/kapsula).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

50 mg kapsuly sú tmavozelené a označené T50SR.  
100 mg kapsuly sú biele a označené T100SR.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne silnej až závažnej bolesti.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého pacienta.  
Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia účinná dávka na analgéziu.

##### *Dospelí a dospelávajúci vo veku od 12 rokov:*

Zvyčajná začiatková dávka je 50-100 mg dvakrát denne, ráno a večer. Táto dávka sa môže titrovať až do 150-200 mg dvakrát denne v závislosti od závažnosti bolesti.

Ak je z dôvodu charakteru a závažnosti ochorenia potrebná dlhodobá liečba bolesti tramadolom, má sa robiť dôkladné a pravidelné sledovanie (v prípade potreby s prerušením liečby), aby sa potvrdilo, či a v akej miere je potrebná ďalšia liečba.

Okrem zvláštnych klinických prípadov sa nesmie prekročiť celková denná dávka 400 mg.

##### *Pediatrická populácia:*

Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa nemajú používať u detí mladších ako 12 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené.

##### *Starší pacienti:*

U pacientov nad 75 rokov bez klinických prejavov hepatálnej alebo renálnej insuficiencie nie je zvyčajne nevyhnutná úprava dávky. U starších pacientov nad 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Terminálny polčas eliminácie je predĺžený o 17 %. Preto, ak je to potrebné, možno predĺžiť dávkovací interval podľa požiadaviek pacientov.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene:*

U pacientov s insuficienciou obličiek a/alebo pečene je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov sa majú starostlivo zväžiť predĺženia dávkovacích intervalov podľa požiadaviek pacientov. U pacientov s ťažkou insuficienciou obličiek a/alebo pečene sa užívanie Adamonu SR tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním neodporúča.

*Pacienti, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním:*

Tvrde kapsuly s predĺženým uvoľňovaním Adamon SR sa môžu opatrne otvoriť a pelety vysypať na lyžičku. Lyžička s peletami sa vloží do úst a pelety sa zapijú vodou tak, aby sa všetky užili. Pelety sa nesmú rozžúvať ani rozdrviť.

Spôsob podávania

Kapsuly sú určené na perorálne podanie dvakrát denne a môžu sa užívať nezávisle od jedla, majú sa prehltnúť celé a zapiť vodou.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním 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 zväžiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo tramadólum-chlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútna intoxikácia hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami, opioidmi, psychotropnými látkami alebo alkoholom.

Ak súčasne užívate inhibítory monoaminoxidázy (špecifické lieky proti depresii) alebo ste ich užívali počas posledných 14 dní pred liečbou Adamon SR tvrdými kapsulami s predĺženým uvoľňovaním.

Pacienti s nekontrolovanou epilepsiou.

Tramadol sa nesmie používať na liečbu abstinenčných príznakov po narkotikách.

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

Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné použitie Adamon SR tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu.

Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne so sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii iné možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Adamon SR tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

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

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use*)

*disorder*, OUD). Opakované užívanie Adamonu SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie Adamonu SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním 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 Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním 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 zväziť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

V zriedkavých prípadoch má tramadol schopnosť vyvolať v terapeutických dávkach abstinenčné príznaky.

Ak pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, môže sa odporučiť postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo abstinenčným príznakom.

Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním nie sú vhodné na substitúciu u pacientov závislých od opiátov. Tento liek nepotláča morfinové abstinenčné príznaky, hoci je agonistom opiátov.

#### Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje v pečeni enzýmom CYP2D6. 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 predpisovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, 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. 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%

Pri terapeutických dávkach sa hlásili záchvaty kŕčov a riziko ich vzniku sa môže zvýšiť pri dávkach presahujúcich limit zvyčajnej maximálnej dennej dávky. Pacienti s epilepsiou v anamnéze alebo so sklonom k záchvatom kŕčov majú byť liečení tramadolom iba ak existujú závažné dôvody. Riziko vzniku záchvatov kŕčov sa môže zvýšiť u pacientov, ktorí užívajú tramadol spolu so sprievodnou liečbou, ktorá môže znížiť prah citlivosti k záchvatom kŕčov (pozri časť 4.5).

Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa majú používať opatrne u pacientov, u ktorých sa v minulosti objavila precitlivosť na opiáty a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie

obličiek alebo pečene, úrazom hlavy, zníženým stupňom vedomia, zvýšeným intrakraniálnym tlakom alebo u pacientov v šoku alebo s rizikom vzniku záchvatov krčv.

Pri odporúčaných terapeutických dávkach nie je pravdepodobné, že by Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním spôsobili klinicky významnú respiračnú depresiu. Pri podávaní Adamonu SR tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním pacientom s respiračnou depresiou alebo nadmernou bronchiálnou sekréciou a u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky tlmiace CNS je však potrebná opatrnosť.

#### *Poruchy dýchania počas spánku*

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho 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.

#### Pediatrická populácia

##### *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.

#### Hyperalgézia

Hyperalgézia môže byť diagnostikovaná, ak sa u pacienta na dlhodobej liečbe opioidmi prejaví zvýšená bolesť.

Môže byť kvalitatívne a anatomicky odlišná od bolesti súvisiacej s progresiou ochorenia alebo s prelomovou bolesťou vyplývajúcou z rozvoja tolerancie na opiáty. Bolesť spojená s hyperalgéziou má tendenciu byť viac difúzna, ako už existujúca bolesť, a menej definovaná v kvalite. Príznaky hyperalgézie môžu vymiznúť znížením dávky opioidov.

#### Informácie súvisiace s pomocnými látkami

Tento liek obsahuje sacharózu, a preto sa nesmie používať u pacientov so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózovo-galaktózovou malabsorpciou alebo deficitom sacharózy a izomaltázy.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti, ktorí sa liečili inhibítormi MAO v priebehu 14 dní pred podaním opiátu petidínu mali život ohrozujúce interakcie postihujúce centrálny nervový systém ako aj na respiračné a obehové centrá. Možnosť výskytu podobných interakcií medzi inhibítormi MAO a tramadolom nemožno vylúčiť.

Tramadol môže zosilňovať centrálnu tlmivú účinky iných liečiv s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu (vrátane alkoholu), ak sa podáva súčasne s týmito liekmi. Súbežné užívanie Adamonu SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním s gabapentínoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

Súbežné použitie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračného útlmu, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Tramadol môže vyvolať vznik záchvatov a zvýšiť potenciál selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (norepinefrínu) (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklických antidepresív (TCA), antipsychotík a iných liečiv znižujúcich prah citlivosti k záchvatom kŕčov (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol) a spôsobiť záchvaty kŕčov (pozri časť 4.4).

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínerných liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (norepinefrínu) (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).

Podávanie Adamonu SR tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním spolu s karbamazepínom má za následok výrazné zníženie sérových koncentrácií tramadolu, čo môže znížiť analgetickú účinnosť a skrátiť trvanie účinku.

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarínom) je potrebná opatrnosť, pretože u niektorých pacientov sa hlásilo zvýšené INR a vznik ekchymózy.

Kombinácia agonistov/antagonistov (napr. buprenorfín, nalbufín, pantazocín) a tramadolu sa neodporúča, pretože je teoreticky možné, že analgetický účinok samotného agonistu bude za týchto okolností zoslabený.

Analgetický účinok tramadolu je čiastočne sprostredkovaný inhibíciou spätného vychytávania norepinefrínu a zlepšeným uvoľňovaním sérotonínu (5-HT). V štúdiách zvyšovalo podávanie antiemetika 5-HT3 antagonistu ondansetrónu pred operáciou alebo po operácii spotrebu tramadolu u pacientov s pooperačnou bolesťou.

S jedlom nie je žiadna interakcia.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### *Gravidita*

Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa nemajú používať počas gravidity, keďže bezpečnosť podávania tramadolu gravidným ženám nie je dostatočne dokázaná. Tramadol – podávaný pred alebo počas pôrodu – neovplyvňuje kontrakcie matrice. U novorodencov môže indukovať zmeny dychovej frekvencie, ktoré však 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

Adamon SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním môžu spôsobiť ospalosť, pričom môže byť tento účinok zosilnený alkoholom, antihistaminikami a inými centrálnymi tlmivými látkami. Ak sú pacienti postihnutí, majú byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

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

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, angioneurotický edém) a anafylaxia.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): zmeny v chuti do jedla.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): hypoglykémia, hyponatriémia.

Psychické poruchy:

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): po podaní sa môžu vyskytnúť rôzne vedľajšie účinky na psychiku, ktorých charakter a intenzita sa individuálne líšia (v závislosti od osobnosti a trvania liečby). Tieto zahŕňajú zmeny nálady (zvyčajne povznesenú náladu, príležitostne dysfóriu), zmeny aktivity (zvyčajne útlm, príležitostne zvýšenie) a zmeny v kognitívnych a senzorických funkciách (napr. rozhodovanie, zmeny vnímania), halucinácie, zmätenosť, poruchy spánku a nočné mory.

Dlhodobé podávanie Adamonu SR tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním môže spôsobiť závislosť (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť príznaky z vysadenia lieku podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vysadení opiátov: agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinézia, tremor a gastrointestinálne symptómy.

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ): závrat.

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): bolesť hlavy, ospalosť.

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): epileptiformné kŕče sa objavili najmä po podaní vysokých dávok tramadolu alebo pri súbežnej liečbe látkami, ktoré znižujú prah citlivosti k záchvatom kŕčov, alebo samotné indukujú mozgové záchvaty kŕčov (napr. antidepresíva alebo antipsychotiká, pozri časť 4.5).

Neznáme: sérotonínový syndróm

Parestézia a tremor.

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ): vertigo

Poruchy oka:

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): rozmazané videnie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ): účinky na kardiovaskulárne funkcie (palpitácia, tachykardia, posturálna hypertenzia alebo kardiovaskulárne zlyhanie) Tieto nežiaduce účinky sa môžu objaviť najmä pri intravenózne aplikácii a u pacientov vo fyzickej záťaž.

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): bradykardia, zvýšenie krvného tlaku.

Poruchy ciev:

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): návaly horúčavy.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): hlásilo sa zhoršenie astmy, hoci príčinná súvislosť nebola dokázaná.

Neznáme (z dostupných údajov): štikútko

Hlásil sa aj útlm dýchania. Respiračná depresia sa môže vyskytnúť, ak sa výrazne prekročia odporúčané dávky a súčasne sa podávajú iné centrálné tlmivé látky (pozri časť 4.5).

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté (> 1/10): vracanie, nauzea.

Časté ( $\geq 1/100$  až < 1/10): zápcha, sucho v ústach.

Menej časté ( $\geq 1/1 000$  až < 1/100): vracanie, podráždenie gastrointestinálneho traktu (pocit tlaku v žalúdku, nafukovanie).

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): v ojedinelých zriedkavých prípadoch sa zaznamenalo zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov v dočasnej spojitosti s terapeutickým použitím tramadolu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté ( $\geq 1/100$  až < 1/10): potenie.

Menej časté ( $\geq 1/1 000$  až < 1/100): kožné reakcie (napr. svrbenie, vyrážka, žihľavka).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Zriedkavé ( $\geq 1/10 000$  až < 1/1 000): motorická slabosť.

Poruchy obličiek a močových ciest:

Zriedkavé ( $\geq 1/10 000$  až < 1/1 000): poruchy močenia (problémy s prietokom moču a zadržiavaním moču).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté ( $\geq 1/100$  až < 1/10): únava.

Lieková závislosť

Opakované užívanie Adamonu SR tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním 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

Symptómy predávkovania tramadolom zahŕňajú vracanie, miózu, útlm, záchvaty kŕčov, respiračný útlm a hypotenziu s obehovým zlyhaním a kómou. Taktiež sa môže vyskytnúť aj respiračné zlyhanie. Tieto symptómy sú typické pre opiatové analgetiká. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba predávkovania si vyžaduje zabezpečenie dýchania a kardiovaskulárnych funkcií. Respiračná depresia sa dá zvrátiť podaním naloxónu, ktorý je vhodné kontrolovať diazepamom. Podanie naloxónu môže zvýšiť riziko vzniku záchvatov kŕčov.

Liečba akútneho predávkovania tramadolom s použitím samotnej hemodialýzy alebo hemofiltrácie nie je dostatočná ani vhodná kvôli pomalej eliminácii tramadolu zo séra týmito cestami.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné opioidy, ATC kód: N02AX02

Tramadol je centrálné účinkujúcim analgetikom s vlastnosťami opiátového agonistu. Tramadol pozostáva z dvoch enantiomérov, (+)-izomér účinkuje hlavne ako opiát s prednostnou aktivitou na  $\mu$ -receptore. (-)-izomér zosilňuje analgetický účinok (+)-izoméru a účinkuje ako inhibítor spätného vychytávania noradrenalínu a sérotonínu, čím modifikuje prenos bolestivých impulzov.

Tramadol má aj antitusické účinky. V odporúčaných dávkach sa účinky perorálne podaného tramadolu na respiračný a kardiovaskulárny systém zdajú klinicky nevýznamné. Účinnosť tramadolu sa vyjadruje ako 1/10 až 1/6 účinnosti morfia.

#### Pediatrická populácia

Účinky enterálneho a parenterálneho podávania tramadolu sa skúmali v klinických skúšaníach zahŕňajúcich viac ako 2 000 pediatrických pacientov vo vekovom rozsahu od novorodencov až po vek do 17 rokov. Indikácie na liečbu bolesti skúmané v týchto skúšaníach zahŕňali bolesť po chirurgickom výkone (predovšetkým brucha), po chirurgických extrakciách zubov, z dôvodu zlomenín, popálenín a tráum ako aj iné bolestivé stavy, ktoré si pravdepodobne vyžadovali analgetickú liečbu počas minimálne 7 dní.

Zistilo sa, že pri jednorazových dávkach až do 2 mg/kg alebo opakovaných dávkach až do 8 mg/kg na deň (do maximálne 400 mg na deň) je účinnosť tramadolu superiorna oproti placebo a superiorna alebo rovnaká oproti paracetamolu, nalbufínu, petidínu 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 asi 90 % tramadolu uvoľneného z Adamonu SR tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním. Stredná absolútna biologická dostupnosť je približne 70 % nezávisle od súčasného príjmu potravy.

Rozdiel medzi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným množstvom tramadolu je pravdepodobne zapríčinený nízkym prvým prechodom pečenoú. Prvý prechod pečenoú po perorálnom podaní je maximálne 30 %.

Tramadol má vysokú afinitu ku tkanivám so zdanlivým distribučným objemom  $203 \pm 40$  litrov po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom. Väzba na proteíny je obmedzená do 20 %.

Po podaní jednej dávky Adamonu SR 50 mg tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{\max}$   $70 \pm 16$  ng/ml po 5,3 hodinách. Po podaní Adamonu SR 100 mg tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{\max}$   $137 \pm 27$  ng/ml po 5,9 hodinách. Po podaní Adamonu SR 200 mg tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním sa dosiahla  $C_{\max}$   $294 \pm 82$  ng/ml po 6,5 hodinách. Referenčný liek (Tramadol kapsuly s okamžitým uvoľňovaním podané v celkovej dávke 200 mg tramadólíum-chloridu) dosiahol maximálnu plazmatickú koncentráciu  $C_{\max}$   $640 \pm 143$  ng/ml po 2 hodinách.

Relatívna biologická dostupnosť liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s referenčným liekom je 89 % po jednej dávke a po viacnásobnom podávaní sa zvyšuje na 100 %.



### Distribúcia

Tramadol prechádza hematoencefalickou a placentárnou bariérou. V materskom mlieku sa dajú zistiť veľmi nízke koncentrácie tramadolu a jeho O-demetylovaného metabolitu (0,1 % a 0,02 % v závislosti od podanej dávky).

### Biotransformácia

U ľudí sa tramadol metabolizuje hlavne N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Farmakologicky účinný je iba O-desmetyltramadol. Medzi ďalšími metabolitmi existujú významné kvantitatívne interindividuálne rozdiely. Doteraz sa v moči zistilo 11 metabolitov. Experimenty na zvieratách ukázali, že O-desmetyltramadol je 2 až 4-krát účinnejší než samotné liečivo. Jeho polčas  $t_{1/2\beta}$  (6 zdravých dobrovoľníkov) je 7,9 hodiny (rozpätie 5,4-9,6 hod.) a je približne taký, ako pri tramadole.

Inhibícia jedného alebo oboch izoenzýmov cytochrómu P450, CYP3A4 a CYP2D6 zapojených do metabolizmu tramadolu môže ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívnych metabolitov. Doteraz sa nezaznamenali klinicky významné interakcie.

### Eliminácia

Polčas eliminácie  $t_{1/2\beta}$  je približne 6 hodín, nezávisle od spôsobu podania. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť tento polčas predĺžený 1,4-krát.

Tramadol a jeho metabolity sa takmer úplne vylučujú obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej rádioaktivity podanej dávky. V prípade poškodenej funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene sa zistil 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.

Tramadol má v terapeutickom rozsahu dávky lineárny farmakokinetický profil.

Vzťah medzi sérovými koncentraciami a analgetickým účinkom je závislý od dávky, ale v jednotlivých prípadoch sa významne odlišuje. Sérová koncentrácia 100-300 ng/ml je zvyčajne účinná.

### Pediatrická populácia

Zistilo sa, že farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu po jednorazovej dávke a po opakovanom perorálnom podávaní dávok jedincom vo veku 1 roka až 16 rokov je vo všeobecnosti podobná farmakokinetike dospelých, ak sa dávka upraví pomocou telesnej hmotnosti, no s vyššou variabilitou medzi jedincami u detí vo veku 8 rokov a mladších.

Farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu sa skúmala u detí vo veku do 1 roka, no nie je úplne opísaná. Informácie zo štúdií zahŕňajúcich túto vekovú skupinu poukazujú na to, že rýchlosť tvorby O-desmetyltramadolu prostredníctvom CYP2D6 sa u novorodencov nepretržite zvyšuje a predpokladá sa, že úrovne aktivity CYP2D6 dospelých sa dosiahnu asi vo veku 1 roka. Navyše u detí vo veku do 1 roka nevyvinutý systém glukuronidácie a nevyvinutá funkcia obličiek môžu viesť k pomalej eliminácii a kumulácii O-desmetyltramadolu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie s tramadolom vykonané na potkanoch a králikoch neodhalili žiadne teratogénne účinky. Prejavila sa však embryotoxicita vo forme oneskorenej osifikácie. Plodnosť, reprodukčná schopnosť a vývoj potomkov neboli ovplyvnené.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Obsah kapsuly: zrnitý cukor, koloidný bezvodý oxid kremičitý, etylcelulóza, šelak, mastenec.

Obal kapsuly: želatína a oxid titaničitý (E 171).

50 mg kapsuly obsahujú tiež žltý oxid železitý (E 172) a indigokarmín (E 132).

Atrament obsahuje šelak, čierny oxid železitý (E 172), propylénglykol a hydroxid amónny.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

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

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Biele matné blistre z PVC/PVDC a hliníkovej fólie. Každý blister obsahuje 10 kapsúl.

Jednotlivé balenia obsahujú 10, 20, 30, 50, 60 alebo 100 kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Adamon SR 50 mg: 65/0184/06-S

Adamon SR 100 mg: 65/0182/06-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. mája 2006

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/02727-Z1A

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. apríla 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024