

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 50 mg tramadólum-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Podlhovasté, žlté lesklé kapsuly z tvrdej želatíny veľkosti 4 s tesne uzatvoreným zapadnutím.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba strednej až silnej bolesti.

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 analgetika. Celková denná dávka nemá presiahnuť 400 mg tramadólum-chloridu, s výnimkou špeciálnych klinických okolností.

Pokiaľ lekár neurčí inak, liek TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sa užívajú nasledovne:

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov

Jednotlivá dávka: 1-2 kapsuly (50 – 100 mg tramadólum-chloridu) v 4 - 6 hodinových intervaloch (pozri časť 5.1).

V závislosti od intenzity bolesti účinok pretrváva 4 - 8 hodín.

Pediatrická populácia

Liek TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg nie je určený pre deti mladšie ako 12 rokov.

Starší ľudia

U starších ľudí do 75 rokov bez klinických príznakov hepatálnej alebo renálnej insuficiencie zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania. U starších ľudí 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 je eliminácia tramadolu spomalená.

U menej závažných prípadov treba zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta. Pacientom so závažnou renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou sa liek TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg nemá podávať.

Dĺžka liečby

Liek TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sa nesmie podávať dlhšie, ako je terapeuticky potrebné. Ak je vzhľadom na povahu a závažnosť ochorenia potrebná dlhodobá liečba bolesti tramadolom, sú potrebné starostlivé a pravidelné kontroly v skrátených intervaloch (pokiaľ je to potrebné s prestávkami v liečbe) na určenie, či a v akých dávkach je ďalšia liečba liekom TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg potrebná.

Spôsob podávania

Kapsuly sa užívajú celé, nerozdelené ani nerozhryzené, s dostatočným množstvom tekutiny a nezávisle od príjmu potravy.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg 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 hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sú kontraindikované

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi a inými psychotropnými látkami,
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5),
- u pacientov s epilepsiou bez adekvátnej kontroly liečbou,
- pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sa majú podávať len s veľkou opatrnosťou pacientom závislým na opioidoch, 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 opatrnosťou je možné liek podávať pacientom citlivým na opioidy.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa zvyšuje pri prekročení odporúčanej dennej dávky (400 mg). Okrem toho môže tramadol zvýšiť riziko vzniku záchvatov kŕčov u pacientov súčasne 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.

TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg nie sú vhodné na substitučnú liečbu pacientov závislých na opioidoch. Hoci je tramadol agonista opioidov, nepotláča abstinenčné príznaky po ukončení liečby morfinom.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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

Súbežné použitie TRAMALU tvrdých kapsúl 50 mg 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 TRAMALU tvrdých kapsúl 50 mg 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 TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie TRAMALU tvrdých kapsúl 50 mg môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie TRAMALU tvrdých kapsúl 50 mg 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 a lebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby TRAMALOM tvrdými kapsulami 50 mg 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.

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

TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sa nesmú používať v kombinácii s alkoholom.

Metabolizácia CYP2D6

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

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

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

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.

Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu si 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 zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Ukončenie liečby sérotonínergickým liekom zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liek TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sa nemá podávať súčasne s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

Pri premedikácii inhibítormi MAO 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa zaznamenali život ohrozujúce interakcie v centrálnom nervovom systéme, dýchacom a kardiovaskulárnom systéme. Rovnaké interakcie, ako pri liečbe inhibítormi MAO, nemožno vylúčiť ani pri liečbe tramadolom.

Súčasné podanie tramadolu a iných látok s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinok na CNS.

Súbežné užívanie TRAMALU tvrdých kapsúl 50 mg 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).

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

Súčasné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dĺžku jeho trvania.

Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať záchvaty kŕčov.

Súbežné terapeutické užívanie tramadolu a sérotonínergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, 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 vznik ekchymózy.

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

V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického antagonistu 5-HT₃ 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 placentou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity. Preto gravidné ženy nemajú užívať TRAMAL kapsuly 50 mg.

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.

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.

Fertilita

Sledovanie po uvedení lieku na trh nenaznačilo účinok tramadolu na fertilitu (pozri tiež časť 5.3). Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok tramadolu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj pri užívaní lieku podľa odporúčania môžu TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. Toto sa vyskytuje hlavne v spojitosti s psychotropnými látkami alebo predovšetkým s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky lieku sú nauzea a závrat u viac ako 10 % pacientov.

Frekvencie výskytu sú zoradené 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

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipoty, angioneurotický edém) a anafylaxia.

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: zmena chuti do jedla.

Neznáme: hypoglykémia.

Psychické poruchy

Zriedkavé: halucinácia, stavy zmätenosti, poruchy spánku, delírium, úzkosť a nočné mory.

Po podaní lieku TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sa môžu objaviť rôzne psychické nežiaduce účinky, ktoré sa líšia intenzitou a charakterom (v závislosti od osobnosti pacienta a od trvania liečby). Patria k nim zmeny nálady (zvyčajne euforická nálada, príležitostne dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny kognitívnych a zmyslových schopností (napr. správanie pri rozhodovaní, poruchy vnímania).

Príznaky z vysadenia lieku sú podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vysadení opiátov. Môžu to byť: agitácia, úzkosť, nervozita, poruchy spánku, hyperkinézia, tremor a gastrointestinálne symptómy. Medzi ostatné symptómy, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: záchvaty paniky, ťažká úzkosť, halucinácie, parestézie, tinitus a nezvyčajné CNS symptómy (zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté: závrat.

Časté: bolesť hlavy, ospalosť.

Zriedkavé: poruchy reči, zmena chuti do jedla, parestézia, tremor, depresia dýchania, epileptiformné kŕče, mimovoľné svalové kontrakcie, abnormálna koordinácia, synkopa.

Neznáme: sérotonínový syndróm.

Kŕče sa vyskytovali najčastejšie po podaní vysokých dávok tramadolu alebo po súčasnom podaní liekov, ktoré znižujú prah kŕčových záchvatov (pozri časti 4.4 a 4.5).

Poruchy oka

Zriedkavé: mióza, mydriáza, rozmazané videnie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: ovplyvnenie kardiiovaskulárnej regulácie (palpitácia, tachykardia). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov s fyzickou záťažou.

Zriedkavé: bradykardia.

Poruchy ciev

Menej časté: ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (ortostatická hypotenzia alebo kardiovaskulárny kolaps)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Zriedkavé: depresia dýchania, dyspnoe.

Ak sa značne prekročí odporúčané dávkovanie alebo súčasne sa podávajú iné lieky s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5), môže nastať depresia dýchania.

Bolo zaznamenané zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah nebol potvrdený.

Neznáme: štikútka.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: vracanie, zápcha, suchosť v ústach.

Menej časté: napínanie na vracanie, gastrointestinálne ťažkosti (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka.

Poruchy pečene a žlčových ciest

V niekoľkých ojedinelých prípadoch sa zaznamenalo zvýšenie pečeňových enzýmov v dočasnej spojitosti s terapeutickým použitím tramadolu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: hyperhidróza.

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: motorická slabosť.

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: poruchy močenia (dyzúria a retencia moču).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: hypertenzia.

Lieková závislosť

Opakované užívanie TRAMALU tvrdých kapsúl 50 mg 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

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť symptómy podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opiooidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, kŕče 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 kľče. V týchto prípadoch sa má podať diazepam intravenózne.

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

Tramadol sa len minimálne eliminuje zo séra dialýzou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie liekom TRAMAL kapsuly 50 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tramadol je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na μ , δ a κ opioidných receptoroch s vyššou afinitou k μ receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, je inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalínu 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

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 superiórna oproti placebo a superiórna alebo rovnaká oproti paracetamolu, nalbufinu, 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 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 (TRAMAL kapsuly 50 mg). Absorpčný polčas je $0,38 \pm 0,18$ hod. Porovnanie AUC po perorálnom a i.v. podaní vykazuje biologickú dostupnosť 68 ± 13 % pre TRAMAL kapsuly. Absolútna dostupnosť lieku TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg je extrémne vysoká v porovnaní s ostatnými opioidnými analgetikami. Maximálna plazmatická koncentrácia po podaní lieku TRAMAL tvrdé kapsuly 50 mg sa dosiahne asi po 2 hodinách.

Po podaní TRAMAL retard tablety 100 mg sa maximálna plazmatická koncentrácia $C_{\max}$ 141 ± 40 ng/ml dosahuje po 4,9 hod. a po podaní 200 mg dávky sa dosahuje $C_{\max}$ 260 ± 62 ng/ml po 4,8 hod.

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

Absolútna biologická dostupnosť tramadolu v čapíkoch je 78 ± 10 %.

Tramadol má vysokú tkanivovú afinitu ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ 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

Inhibícia izoenzýmu CYP3A4 a/alebo CYP2D6 zapojených do metabolizmu tramadolu môže ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívnych metabolitov.

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 – 4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas $t_{1/2,B}$ (6 zdravých dobrovoľníkov) je 7,9 h (rozsah 5,4 - 9,6 h) a je približne rovnaký ako pri tramadole.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej izotopom značenej 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 poškodennej 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 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 nevyvinuté systémy glukuronidácie a nevyvinutá funkcia obličiek môžu viesť k pomalejšiemu eliminácii a kumulácii O-desmetyltramadolu.

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 žiadne zmeny v hematologických, klinicko-chemických a histologických vyšetreniach v súvislosti s liečivom. 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 psi 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. Pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg sa pozorovali u králikov toxické účinky 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 tramadólum-chloridu boli robené 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 INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro kapsuly:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal kapsuly:

želatína
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al-PP blister alebo Al/PVC/PVDC blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10 a 20 kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0075/91-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. októbra 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júla 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025