

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok

1 ml injekčného/infúzneho roztoku (1 ampula) obsahuje 50 mg tramadólum-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 0,701 mg sodíka.

Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok

2 ml injekčného/infúzneho roztoku (1 ampula) obsahuje 100 mg tramadólum-chloridu. 1 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 50 mg tramadólum-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

2 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahujú 1,402 sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Injekčný/infúzny roztok je číry bezfarebný roztok, v podstate bez častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne silnej až silnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má prispôsobiť intenzite bolesti a citlivosti každého pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgetika. Celková denná dávka nemá presiahnuť 400 mg liečiva, s výnimkou špeciálnych klinických okolností (napr. rakovinová bolesť a silná pooperačná bolesť).

Pokiaľ lekár neurčí inak, Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok používajú dospelí a dospievajúci od 12 rokov nasledovne:

Pokiaľ nie je predpísané inak, Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok sa má podávať nasledovne:

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov

Sila	Jednorazová dávka	Maximálna denná dávka
Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok	50 až 100 mg každých 4 až 6 hodín (1 až 2 ampulky) (pozri časť 5.1)	400 mg (až do 8 ampuliek)
Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok	100 mg každé 4 až 6 hodín (1 ampulka) (pozri časť 5.1)	400 mg (až do 4 ampuliek)

Ak sa po aplikácii jednorazovej dávky 50 mg tramadólum-chloridu nedostaví za 30 až 60 minút žiadaný analgetický účinok, možno podať druhú jednorazovú dávku 50 mg.

Ak je pri silnej bolesti pravdepodobné zvýšenie dávky, môže byť ako počiatočná dávka podaná vyššia jednorazová dávka Tramadolu Krka injekčného/infúzneho roztoku (100 mg tramadólum-chloridu).

V závislosti od bolesti účinok trvá 4-6 hodín. Pri liečbe silnej pooperačnej bolesti môžu byť v počiatočnom pooperačnom období potrebné aj vyššie dávky analgetika na požiadanie. Počas 24 hodín požiadavky zvyčajne nie sú vyššie ako pri bežnom podávaní.

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 týchto pacientov treba zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta. V prípadoch so závažnou renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou sa Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok alebo Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok neodporúča.

Pediatrická populácia

Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok nie je vhodný pre deti mladšie ako 1 rok. Deti vo veku 1 až 11 rokov dostávajú jednorazovú dávku 1 až 2 mg tramadólum-chloridu na kilogram telesnej hmotnosti. Zvyčajne sa vyberie najnižšia účinná dávka analgetika. Nesmie sa presiahnuť denná dávka 8 mg na kg telesnej hmotnosti alebo 400 mg. Má sa podať nižšia z týchto dvoch dávok. Na tento účel sa Tramadol Krka 50 mg/1 ml injekčný/infúzny roztok alebo Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok rozriedi s vodou na injekcie. Pre informácie o vhodnom riedení pozri časť 6.6.

Poznámka

Odporúčané dávky sú určené smernicami. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgézie. Liečba chronickej bolesti sa má prednostne riadiť fixným dávkovacím rozvrhom.

Spôsob podávania

Podávanie injekčného/infúzneho roztoku sa má podávať pomaly, t.j. 1 ml Tramadolu Krka injekčného/infúzneho roztoku (zodpovedajúci 50 mg tramadólum-chloridu) za minútu alebo sa má rozriediť v infúznom roztoku a podať infúziou.

Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok sa môže podať intramuskulárnou, intravenóznou, subkutánnou

injekciou alebo intravenóznou infúziou.

Pre inštrukcie o riedení lieku pred podávaním pozri časť 6.6.

Dĺžka podávania

Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok sa za žiadnych okolností nesmie podávať dlhšie, ako je terapeuticky potrebné. Ak sa predĺžená liečba bolesti Tramadolom Krka injekčným/infúznym roztokom javí ako nevyhnutná kvôli povahe a závažnosti ochorenia, sú potrebné dôkladné a pravidelné kontroly (pokiaľ je to potrebné s prestávkami v liečbe) na určenie, či a v akom rozsahu je ďalšia liečba liekom Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok potrebná.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok 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, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na tramadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými látkami.
- pacientom užívajúcim inhibítory monoaminoxidázy (MAO) alebo tým, ktorí ich užívali v priebehu posledných 14 dní (pozri časť 4.5).
- pacientom s epilepsiou, ktorá nie je adekvátne kontrolovaná liečbou.
- pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok sa má 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 opatrne je možné liek podávať pacientom citlivým na opioidy.

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 opatrnosť, nakoľko 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, 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.

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

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 zvážte 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 injekčný/infúzny roztok, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované používanie lieku Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie lieku Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok 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 injekčný/infúzny roztok 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.

Tramadol nie je vhodný ako substitučná liečba pre pacientov závislých na opioidoch. Hoci je tramadol agonista opioidov, nepotláča abstinenčné príznaky po vysadení morfinu.

Súbežné užívanie tramadolu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. V prípade rozhodnutia predpísať tramadol súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

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

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje prostredníctvom enzýmu CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient deficit 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 príznaky môžu zahŕňať obehovú a respiračnú depresiu, 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, ktorý 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 sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou

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, početnou traumou alebo podstupujúcich rozsiahle chirurgické zákroky. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok 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. Tie isté interakcie, ktoré sa vyskytli pri liečbe inhibítormi MAO, nemožno vylúčiť ani pri liečbe liekom Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok.

Súčasné podanie lieku Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok a iných látok s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinok na CNS (pozri časť 4.8).

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.

Súbežné užívanie opioidov a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

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

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

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínergných liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (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 aj 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 používať Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok.

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 dojčenia alebo má matka počas liečby tramadolom prerušiť dojčenie. 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 keď sa liek užíva podľa odporúčania, môže Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. Toto sa vyskytuje hlavne v spojitosti s alkoholom alebo psychotropnými látkami.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri vyhodnocovaní nežiaducich účinkov sú frekvencie definované ako:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)

- Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$)
- Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú počas liečby Tramadolom Krka 50 mg injekčným/infúznym roztokom alebo Tramadolom Krka 100 mg injekčným/infúznym roztokom sú nauzea a závrat, ktoré sa vyskytnú u 1 z 10 osôb.

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: zvýšenie krvného tlaku.

Poruchy ciev

Menej časté: ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (ortostatická hypotenzia alebo kardiovaskulárny kolaps). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov s fyzickou záťažou.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závrat.

Časté: bolesť hlavy, ospalosť.

Zriedkavé: parestézia, tremor, mimovoľné svalové kontrakcie, abnormálna koordinácia, synkopa, poruchy reči.

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).

Neznáme: sérotonínový syndróm

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: zmena chuti do jedla.

Neznáme: hypoglykémia.

Psychické poruchy

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

Po podaní lieku Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok sa môžu objaviť rôzne psychické nežiaduce reakcie, 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).

Môže sa vyskytnúť lieková závislosť.¹

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, závažná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinitus a nezvyčajné CNS symptómy (zmätenosť, prelud, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

Poruchy oka

Zriedkavé: mióza, rozmazané videnie, mydriáza.

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: štikútko.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: vracanie, zápcha, sucho 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. svrbenie, začervenanie kože, 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

¹Opakované používanie lieku Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok 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 uvedeného 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 kŕče. V týchto prípadoch sa má podať diazepam intravenózne.

Tramadol sa len minimálne eliminuje zo séra dialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie liekom Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok.

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 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 noradrenalinu a zvýšenie uvoľňovania serotonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinnosti morfinu.

Pediatrická populácia

Účinky enterálne a parenterálne podaného tramadolu sa sledovali v klinických skúšaníach, ktoré zahŕňali viac ako 2 000 pediatrických pacientov vo veku od novorodencov do 17 rokov. Indikácie pre liečbu bolesti, sledované v týchto skúšaníach, 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 na deň (maximálne do 400 mg na deň), sa zistila vyššia účinnosť tramadolu oproti placebo, a vyššia alebo rovnaká ako pri paracetamole, nalbufine, petidíne alebo nízkej dávke morfinu. Vykonané skúšaníia 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 množstvom absorbovaného tramadolu dostupného v nemetabolizovanej forme je pravdepodobne výsledkom nízkeho účinku po prvom prechode pečeňou („first pass“). Účinok po prvom prechode pečeňou po perorálnom podaní je maximálne 30 %.

Distribúcia

Po perorálnom podaní 100 mg tramadolu v tekutej forme sú vrcholové plazmatické koncentrácie po 1,2 hodinách vypočítané ako $C_{\max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Po podaní rovnakej dávky v pevnej forme sú vrcholové plazmatické koncentrácie po 2 hodinách vypočítané ako $C_{\max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadólum-chlorid má vysokú afinitu ku tkanivám ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 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 % aplikovanej dávky).

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. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Dosiaľ sa v moči našlo 11 metabolitov. Štúdie

na zvieratách dokázali, že O-demetyltramadol 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 izoenzýmu CYP3A4 a/alebo 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 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 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-demetyltramadol), 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.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťah medzi sérovými koncentráciami 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

Farmakokinetika tramadolu a O-demetyltramadolu po jednorazovom a viacnásobnom 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 popísaná. 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 nevyvinuté systémy glukuronidácie a nevyvinutá 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 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 tumorogénneho potenciálu tramadólum-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 pečenevých 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

bezvodý octan sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín až do 25°C s nasledujúcimi infúznymi roztokmi:

- hydrogenuhličitan sodný 4,2%
- Ringerov roztok

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 5 dní až do 25°C s nasledujúcimi infúznymi roztokmi:

- 0,9% chlorid sodný
- 0,18% chlorid sodný a 4% glukóza (dextróza)
- mliečnan sodný
- 5% glukóza (dextróza)

Z mikrobiologického hľadiska sa má injekčný roztok ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, čas uchovávaní a podmienky pred použitím sú na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Pre podmienky na uchovávanie po rozriedení lieku pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok

Ampulka označená s červeným bodom a modrým kruhom (Ph. Eur. sklo typ I, číre sklo): 1, 5, 10, 20, 25 a 100 ampuliek s 1 ml injekčného/ infúzneho roztoku, zabalených v PVC - hliníkovom blistri, v škatuľke.

Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok

Ampulka označená s červeným bodom a zeleným kruhom (Ph. Eur. sklo typ I, číre sklo): 1, 5, 10, 20, 25 a 100 ampuliek s 2 ml injekčného/ infúzneho roztoku, zabalených v PVC - hliníkovom blistri, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tramadol Krka injekčný/infúzny roztok sa môže miešať v koncentračnom rozmedzí 0,2 mg/ml až 5,0 mg/ml do 24 hodín s 4,2% hydrogenuhličitanom sodným a Ringerovým roztokom a do 5 dní s nasledujúcimi infúznymi roztokmi:

- 0,9% chlorid sodný

- 0,18% chlorid sodný a 4% glukóza
- mliečnan sodný
- 5% glukóza

Nasledujúci prehľad uvádza koncentrácie, ktoré sa dosiahnu po rozriedení s vodou na injekcie.

Riedenie lieku Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok a Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok:

s vodou na injekcie		poskytne nasledujúce koncentrácie
Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok	Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Príklad: Chceme podať dávku 1,5 mg tramadólum-chloridu na kilogram telesnej hmotnosti dieťaťu s telesnou hmotnosťou 45 kg. Na to potrebujeme 67,5 mg tramadólum-chloridu. Rozriedíte 2 ml Tramadolu Krka 50 mg/ml injekčného/infúzneho roztoku (zodpovedajúce dvom 1 ml ampulkám) alebo 2 ml Tramadolu Krka 100 mg/2 ml injekčného/infúzneho roztoku (zodpovedajúce jednej 2 ml ampulke) so 4 ml vody na injekcie. Tak dosiahneme koncentráciu 16,7 mg tramadólum-chloridu na mililiter. Z rozriedeného roztoku sa podávajú 4 ml (približne 67 mg tramadólum-chloridu).

Nepoužitý obsah otvorených ampuliek Tramadolu Krka injekčného/infúzneho roztoku sa má zlikvidovať.

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 ČÍSLO

Tramadol Krka 50 mg/ml injekčný roztok/infúzny roztok: 65/0107/18-S
Tramadol Krka 100 mg/2 ml injekčný roztok/infúzny roztok: 65/0108/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. marca 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024

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