

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg tramadólum-chloridu.

Jeden ml perorálneho roztoku = cca 40 kvapiek = cca 10 stlačení dávkovacej pumpy.

Fľaša s kvapkacou vložkou (10 ml):

Jedna kvapka obsahuje 2,5 mg tramadólum-chloridu.

Fľaša s dávkovacou pumpou (96 ml):

Jedno stlačenie dávkovacej pumpy zodpovedá 10 mg tramadólum-chloridu.

Jedno stlačenie dávkovacej pumpy zodpovedá 4 kvapkám z fľaše s kvapkacou vložkou.

Pomocné látky so známym účinkom: sacharóza (100 mg v jednej dávke), etanol (menej ako 100 mg v jednej dávke), propylénglykol (498 mg v maximálnej odporúčanej dennej dávke).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry bezfarebný až slabožltý roztok s vôňou po silici mäty piepornej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek je indikovaný na tíšenie stredne silných až silných náhlych alebo dlhotrvajúcich bolestí (neuralgia, reumatická bolesť, migréna, spinálne poškodenie, poúrazové stavy, po stomatochirurgických zákrokoch, vertebrogénne syndrómy, atď.), bolestivé vyšetřovacie alebo liečebné zákroky, pooperačné stavy a bolesti pri malígnych ochoreniach.

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok je určený dospelým, dospievajúcim a deťom od 1 roka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Trvanie liečby závisí od charakteru základného ochorenia.

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok je dodávaný buď vo fľaši s kvapkacou vložkou (10 ml), alebo vo fľaši s dávkovacou pumpou (96 ml). Jedno stlačenie z fľaše s dávkovacou pumpou zodpovedá 4 kvapkám z fľaše s kvapkacou vložkou.

Pokiaľ lekár neurčí inak, Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok sa užíva nasledovne:

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov

Na liečbu stredne silnej bolesti je zvyčajná jednotlivá dávka pre dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov 50 – 100 mg (20 – 40 kvapiek, 5 – 10 strekov).

Ak účinok aplikácie 50 mg (20 kvapiek, 5 strekov) liečiva nie je dostatočný, dávku možno opakovať po uplynutí 30 – 60 minút. V prípade silných bolestí možno užiť 100 mg (40 kvapiek – 10 strekov) liečiva naraz.

Zvyčajne stačí užívať 50 – 100 mg 3 až 4-krát denne v intervaloch 6-8 hodín.

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok s kvapkacou vložkou:

Dávka 50 mg zodpovedá 20 kvapkám.

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok s dávkovacou pumpou:

Dávka 50 mg zodpovedá 5 stlačeniam dávkovacej pumpy.

Množstvo tramadólum-chloridu	Zodpovedajúci počet stlačení dávkovacej pumpy	Zodpovedajúci počet kvapiek
50 mg	5 stlačení	20 kvapiek
100 mg	10 stlačení	40 kvapiek

Maximálna jednotlivá dávka je 100 mg (40 kvapiek) liečiva. Nesmie sa prekročiť celková denná dávka 8 mg tramadólum-chloridu na kg telesnej hmotnosti alebo maximálna denná dávka 400 mg (160 kvapiek) liečiva, podľa toho, ktorá je nižšia.

Pediatrická populácia

Pre deti staršie ako 1 rok je zvyčajná denná dávka 1-2 mg/kg telesnej hmotnosti 3-4x denne.

Maximálna denná dávka je 8 mg/kg (maximálne 400 mg denne).

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok vo fľaši s kvapkacou vložkou je pre podanie u detí vhodnejší ako Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok vo fľaši s dávkovacou pumpou, z dôvodu presného dávkovania v závislosti od telesnej hmotnosti.

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok vo fľaši s kvapkacou vložkou

V nasledujúcej tabuľke je uvedený návod na dávkovanie podľa telesnej hmotnosti u detí od 1 roka:

Vek	Telesná hmotnosť	Počet kvapiek v jednotlivjej dávke (1-2 mg/kg)	Množstvo tramadólum-chloridu v jednotlivjej dávke
1 rok	10 kg	4-8	10-20 mg
3 roky	15 kg	6-12	15-30 mg
6 rokov	20 kg	8-16	20-40 mg
9 rokov	30 kg	12-24	30-60 mg
12 rokov	45 - 50 kg	18-36	45-90 mg

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok vo fľaši s dávkovacou pumpou

V nasledujúcej tabuľke je uvedený návod na dávkovanie podľa telesnej hmotnosti u detí od 1 roka:

Vek	Telesná hmotnosť	Počet stlačení dávkovacej pumpy v jednotlivjej dávke	Množstvo tramadólum-chloridu v jednotlivjej dávke
1 rok	10 kg	1-2	10-20 mg

6 rokov	20 kg	2-4	20-40 mg
9 rokov	30 kg	3-6	30-60 mg
12 a viac rokov	≥50 kg	5-10	50-100 mg

Liek Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok nie je vhodný na liečbu detí mladších ako 1 rok.

Starší pacienti

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

Pacienti s renálnou insuficienciou/dialýzou a hepatálnou insuficienciou

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou môže byť eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa odporúča starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi dávkami podľa potrieb pacienta.

U hemodialyzovaných pacientov, vzhľadom na veľký distribučný objem liečiva, zvyčajne nie je nutné pridávať ďalšiu dávku.

Spôsob podávania

Uzáver je urobený tak, aby fľašu neotvorili deti. Otvoriť sa dá tak, že uzáver stlačíme smerom dolu a odskrutkujeme. Pri kvapkaní držíme fľašu kolmo smerom dolu. Po použití uzáver opäť pevne zaskrutkujeme.

Liek je určený na perorálne podanie.

Perorálny roztok sa užíva s malým množstvom tekutiny alebo na kocke cukru a možno ho užívať nezávisle od jedla.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom Tralgit 100 mg/ml perorálny 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 hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Dĺžka podávania

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok sa nemá za žiadnych okolností podávať dlhšie, ako je terapeuticky potrebné. Pri liečbe dlhšie trvajúcej bolesti sú potrebné pravidelné kontroly v skrátených intervaloch (pokiaľ je to potrebné s prestávkami v liečbe) na určenie, či a v akých dávkach je ďalšia liečba Tralgit 100 mg/ml perorálnym roztokom potrebná.

4.3 Kontraindikácie

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok sa nesmie podávať

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými látkami,
- súbežne s inhibítormi MAO a v priebehu 14 dní po ich vysadení,
- pacientom s epilepsiou, ktorá nie je adekvátne kontrolovaná liečbou,
- pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tralgit 100 mg/ml perorálny 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 poruchách dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, zvýšenom vnútrolebečnom tlaku. Len opatrne je možné liek podávať pacientom citlivým na opioidy.

Napriek nízkemu riziku vzniku respiračných porúch, je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s ťažkou respiračnou insuficienciou alebo s astmou, hlavne pri podávaní vysokých dávok alebo pri súbežnom podávaní iných liekov tlmiacich centrálnu nervovú sústavu.

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 súbežne užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku záchvatom kŕčov sa môže podávať tramadol iba vo výnimočnom prípade.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie lieku Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie lieku Tralgit 100 mg/ml perorálny 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 Tralgit 100 mg/ml perorálny 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.

Odporúča sa užívať liek len nevyhnutne potrebný čas, prípadne pri dlhodobej liečbe je potrebné podávanie lieku krátkodobo prerušovať. Pacientom so sklonom k nadmernému užívaniu liekov alebo pacientom závislým na liekoch sa môže tramadol podávať iba krátkodobo a pod prísny lekársky dohľad.

U pacientov s hepatálnou insuficienciou je potrebná zodpovedajúca redukcia dávky, pretože by mohlo dôjsť k predávkovaniu. Monitorovanie hladín je vhodné u dlhodobo liečených pacientov s hepatálnym a renálnym poškodením.

CYP2D6 genotypy

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

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 predpísovaných dávkach.

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

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť.

Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

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

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo in podobné lieky

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

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

Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane 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.

Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu sledovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. K príznakom akútnej alebo chronickej adrenálnej insuficiencie môže patriť napr. silná bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nízky krvný tlak, extrémna únava, znížená chuť do jedla a strata hmotnosti.

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

Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9).

Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok nie je vhodný ako substitučná liečba pre pacientov závislých na opioidech. Hoci je tramadol agonista opiooidov, nepotláča abstinenčné príznaky po vysadení morfinu.

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

Počas užívania lieku sa nesmie konzumovať alkohol.

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

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok obsahuje sacharózu, etanol a propylénglykol

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej maslorsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Liek obsahuje malé množstvo etanolu, menej ako 100 mg v jednej dávke (20 kvapiek alebo 5 strekov). Liek obsahuje 498 mg propylénglykolu v maximálnej odporúčanej dennej dávke (4 ml), čo u 70 kg pacienta zodpovedá cca 7 mg/kg/deň.

Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u novorodencov vyvolať závažné nežiaduce účinky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok sa nemá podávať súbežne 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 s inhibítormi MAO nemožno vylúčiť ani pri liečbe Tralgit 100 mg/ml perorálnym roztokom.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky

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

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

Súbežné podávanie kvapiek tramadolu a iných centrálne pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom môže zosilniť tlmivý účinok na CNS (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie lieku Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok s gabapentínoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

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

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

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

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínerných liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva, mirtazapín a antagonistu 5-HT₃, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

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

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

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarínom) je potrebná opatrnosť a starostlivé monitorovanie pacientov, pretože u niektorých pacientov sa zaznamenalo zvyšovanie INR s významným krvácaním a vznikom ekchymózy.

Súbežné podávanie tramadolu s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeniu anticholinergických nežiaducich účinkov.

Ostatné inhibítory CYP3A4 (ako sú ketokonazol a erytromycín), môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus jeho 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 veľmi vysokých dávok tramadolu na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Tramadol prechádza placentou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas tehotenstva. Propylénglykol, ktorý sa nachádza v perorálnom roztoku, je potenciálne embryotoxický.

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

Tramadol sa nemá podávať tehotným ženám.

Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke preniká do materského mlieka. V období tesne po pôrode dojčené dieťa prijme 3 % z dennej až 400 mg dávky perorálne podanej matke stanovenej podľa jej hmotnosti (čo zodpovedá priemernému množstvu tramadolu). Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Pre mimoriadne závažné dôvody je možné jednorazové podanie. Po podaní jednotlivkej dávky tramadolu nie je zvyčajne nutné prerušiť dojčenie.

Fertilita

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní tohto lieku pacient nesmie viesť vozidlá ani vykonávať iné činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť, schopnosť sústredenia a koordináciu pohybov. Aj pri užívaní podľa odporúčania môže Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. Tento účinok sa vyskytuje pri súbežnom užití iných liekov s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu a najmä s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa vyskytujú nauzea a závrat.

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

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

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

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

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

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

Boli popísané zriedkavé prípady epileptiformných záchvatov. Vyskytli sa prevažne po aplikácii vysokých dávok tramadolu alebo po súbežnej aplikácii liečiv, ktoré môžu znížiť prah pre vznik záchvatov alebo samé vyvolávajú kŕče (napr. antidepresíva alebo neuroleptiká) (pozri časti 4.4 a 4.5).

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

Bola popísaná depresia dychovej funkcie, ktorá sa vyskytla v prípadoch, kedy bola značne prekročená odporúčaná dávka a súbežne boli podané iné lieky s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5).

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

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

V nasledujúcej tabuľke sú sumarizované vyššie uvedené a niektoré ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajúce jednotlivé hlásenia, ktoré boli rozdelené do tried podľa orgánových systémov MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

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

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

* - údaje z poredisračnej štúdie bezpečnosti

Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku Tralgit 100 mg/ml perorálny roztok môže viesť k liekovej závislosti, a to aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

- miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia rôzneho stupňa (sedáciu až kómu), kŕče a útlm dýchania, môže sa vyskytnúť až zastavenie dýchania a útlm črevnej peristaltiky, a/alebo
- bol hlásený aj sérotonínový syndróm (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Liečba

Liečba intoxikácie musí byť komplexná. Je potrebné zaistiť priechodnosť dýchacích ciest (pozor na aspiráciu!) a v závislosti od príznakov zaistiť udržanie dýchania a kardiovaskulárnej cirkulácie. Antidotom pri depresii dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na kŕče. V prípade výskytu kŕčov sa odporúča podať intravenózne diazepam.

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 hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie Tralgit 100 mg/ml perorálnym roztokom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Tramadol je centrálnie 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, sú 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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Neexistuje zásadný rozdiel medzi farmakokinetikou tramadolu v tabletách, perorálnom roztoku a u kapsúl so zreteľom na biologickú dostupnosť podľa merania AUC. Zistil sa 10 % rozdiel C_{max} medzi kapsulami a tabletami. U perorálnych kvapiek je maximálna plazmatická koncentrácia C_{max} po 1 hodine, u tablet po 1,5 hodine, u kapsúl po 2,2 hodinách, čo poukazuje na rýchlu absorpciu perorálnych tekutých foriem.

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

V prípade poruchy funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) a $18,5 \pm 4,9$ 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 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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu potkanom a psom počas 6 – 26 týždňov a po perorálnom podaní psom po dobu 12 mesiacov sa neobjavili v súvislosti s liečivom žiadne zmeny v hematologických, biochemických a histologických vyšetreniach. Po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah sa vyskytli 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 sa pozorovali toxické účinky pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg a u potomstva anomálie skeletu.

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

Štúdie tumorigénneho potenciálu tramadólum-chloridu sa vykonali na potkanoch a myšiach. Štúdie na potkanoch neukázali 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 vo všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie na dávke závislé).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sorbitan draselný
etanol 96 %
propylénglykol
sacharóza
polysorbát 80
silica mäty piepornej
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša s kvapkacou vložkou:

Vnútorný obal: fľaša z hnedého skla, s objemom 10 ml, PE vložka s kvapkacou vložkou, skrutkový bezpečnostný uzáver z plastickej hmoty (PP), ktorý garantuje neporušenosť obalu, etiketa.

Vonkajší obal: papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 10 ml.

Fľaša s dávkovacou pumpou:

Vnútorný obal: fľaša z hnedého skla s objemom 100 ml, dávkovacia pumpa s adaptérom vyrobená z PP/PE, nerez. ocel', POM, EVA (priložená zvlášť v plastovom vrecúšku), skrutkový bezpečnostný uzáver z plastickej hmoty (PP), ktorý garantuje neporušenosť obalu, etiketa.

Vonkajší obal: papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 96 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0170/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. mája 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026