

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tramabene  
100 mg/ml perorálne roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml perorálnych roztokových kvapiek obsahuje 100 mg tramadólum-chloridu.  
Jeden ml perorálnych roztokových kvapiek = 40 kvapiek = 8 stlačení dávkovacej pumpy.

Fľaša s kvapkacím uzáverom (10 ml, 30 ml, 100 ml):  
Jedna kvapka obsahuje 2,5 mg tramadólum-chloridu.

Fľaša s dávkovacou pumpou (100 ml):  
Jedno stlačenie dávkovacej pumpy zodpovedá 12,5 mg tramadólum-chloridu.

**Jedno stlačenie dávkovacej pumpy zodpovedá 5 kvapkám z fľaše s kvapkacím uzáverom.**

Pomocné látky so známym účinkom: hydroxystearoylmakrogol-glycerol (5 mg v 1 ml perorálnych roztokových kvapiek) a benzylalkohol (0,245 mg v 1 ml perorálnych roztokových kvapiek).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálne roztokové kvapky.  
Číry bezfarebný až slabozltý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Akútne i chronické stredne silné až silné bolesti rôzneho pôvodu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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.

Tramabene perorálne roztokové kvapky sa užívajú nasledovne:

Dospelí a dospelievajúci od 12 rokov

Pri stredne silných bolestiach sa podáva ako jednotlivá dávka 50 mg tramadólum-chloridu (20 kvapiek alebo 4 streky). Ak v priebehu 30 - 60 minút bolesť neustúpi, podá sa ďalšia jednotlivá dávka 50 mg (20 kvapiek alebo 4 streky) tramadólum-chloridu. Ďalšie dávky sa podávajú v intervaloch 4 - 6 hodín až do dennej dávky 400 mg (160 kvapiek alebo 32 strekov). V prípade, že sa pri silných bolestiach očakáva potreba vyššej dávky, podáva sa ako jednotlivá dávka 100 mg tramadólum-chloridu (40 kvapiek alebo 8 strekov). Pri chronických bolestiach postačuje dávka 50 mg (20 kvapiek alebo 4 streky).

Deti od 1 roka

Deťom od 1 roka sa podáva ako jednotlivá dávka 1 - 2 mg tramadólum-chloridu/kg telesnej hmotnosti. Denná dávka je 4 - 8 mg/kg rozdelená do 3 - 4 dávok.

Nesmie sa prekročiť celková denná dávka 8 mg tramadólum-chloridu na kg telesnej hmotnosti alebo 400 mg tramadólum-chloridu, podľa toho, ktorá je nižšia (pozri časť 5.1).

Liek Tramabene nie je vhodný na liečbu detí mladších ako 1 rok.

Pri použití u detí sa pre presnejšie určenie dávky lieku vo vzťahu k telesnej hmotnosti odporúča podávať liek Tramabene radšej z fľaše s kvapkacím uzáverom ako z fľaše s dávkovacou pumpou.

V nasledujúcej tabuľke je uvedený návod pre dávkovanie v závislosti od telesnej hmotnosti u detí od 1 roka:

| Vek      | Telesná hmotnosť | Počet kvapiek pre jednotlivú dávku (1-2 mg/kg) |
|----------|------------------|------------------------------------------------|
| 1 rok    | 10 kg            | 4 - 8                                          |
| 3 roky   | 15 kg            | 6 - 12                                         |
| 6 rokov  | 20 kg            | 8 - 16                                         |
| 9 rokov  | 30 kg            | 12 - 24                                        |
| 11 rokov | 45 kg            | 18 - 36                                        |

Obsah tramadólum-chloridu v jednotlivých kvapkách:

| Počet kvapiek | Tramadólum-chlorid |
|---------------|--------------------|
| 1 kvapka      | 2,5 mg             |
| 5 kvapiek     | 12,5 mg            |
| 10 kvapiek    | 25 mg              |
| 15 kvapiek    | 37,5 mg            |
| 20 kvapiek    | 50 mg              |
| 25 kvapiek    | 62,5 mg            |
| 30 kvapiek    | 75 mg              |
| 35 kvapiek    | 87,5 mg            |
| 40 kvapiek    | 100 mg             |

**Liek Tramabene je dostupný vo fľaši s kvapkacím uzáverom alebo vo fľaši s dávkovacou pumpou.**

**Jedno stlačenie dávkovacej pumpy nezodpovedá 1 kvapke lieku z fľaše s kvapkacím uzáverom.**

Presnejšie informácie pozri v nižšie uvedenej tabuľke:

| Počet stlačení | Množstvo tramadólum-chloridu | Zodpovedajúci počet kvapiek |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 stlačenie    | 12,5 mg                      | 5 kvapiek                   |
| 2 stlačenia    | 25 mg                        | 10 kvapiek                  |
| 3 stlačenia    | 37,5 mg                      | 15 kvapiek                  |
| 4 stlačenia    | 50 mg                        | 20 kvapiek                  |

|            |         |            |
|------------|---------|------------|
| 5 stlačení | 62,5 mg | 25 kvapiek |
| 6 stlačení | 75 mg   | 30 kvapiek |
| 7 stlačení | 87,5 mg | 35 kvapiek |
| 8 stlačení | 100 mg  | 40 kvapiek |

#### *Renálna insuficiencia/dialýza a hepatálna insuficiencia*

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.

#### *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.

#### Spôsob podávania

Perorálne roztokové kvapky sa užívajú s malým množstvom tekutiny alebo nakvapkané na kocke cukru a možno ich užívať nezávisle od jedla.

#### Dĺžka podávania

Tramadol 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 liekom Tramabene kvapky potrebná.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna intoxikácia alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými látkami.
- Podávanie súbežne s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) alebo skôr ako 14 dní po ukončení ich užívania (pozri časť 4.5).
- Podávanie pri epilepsii, ktorá nie je adekvátne kontrolovaná liečbou.
- Použitie pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

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

Liek Tramabene 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.

Súbežné užívanie lieku Tramabene 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 lieku Tramabene 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).

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.

#### *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 zväčte zníženie celkovej dávky opioidov.

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní. Pacientom so sklonom k nadmernému užívaniu liekov alebo pacientom závislým na liekoch sa má liek Tramabene podávať len krátkodobo a pod prísny lekársky dohľadom.

Keď pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, odporúča sa vysadiť dávku postupne, aby sa zabránilo abstinenčným príznakom.

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

Liek Tramabene sa nesmie užívať 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 predpisovaných 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:

| Populácia        | 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 adenodektómii 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 užívať 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 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, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

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

#### Tramabene obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol, benzylalkohol a sodík

Hydroxystearoylmakrogol-glycerol môže vyvolať žalúdočne ťažkosti a hnačku.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí. Vysoké množstvá sa majú užívať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml perorálnych roztokových kvapiek, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tramabene 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 liekom Tramabene.

Súbežné podanie lieku Tramabene s inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinok na CNS (pozri časť 4.8).

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

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

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

Ostatné inhibítory CYP3A4 (ako sú ketonazol 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-HT<sub>3</sub> 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. Tramadol prechádza placentou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity. Preto gravidné ženy nemajú užívať liek Tramabene.

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 pri 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**

Tramadol môže aj pri užívaní podľa odporúčania vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidla a obsluhu strojov. Toto sa vyskytuje hlavne v spojitosti s psychotropnými látkami, najmä s alkoholom.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov 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 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:* hypertenzia.

#### 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 metabolizmu a výživy

*Zriedkavé:* zmena chuti do jedla.

*Neznáme:* hypoglykémia.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

*Zriedkavé:* depresia dýchania, dyspnoe.

Ak sa značne prekročí odporúčané dávkovanie alebo súbežne 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 nervového systému

*Veľmi časté:* závrat.

*Časté:* bolesť hlavy, ospalosť.

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

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

*Neznáme:* sérotonínový syndróm.

#### Psychické poruchy

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

Po podaní tramadolu 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).

Môže sa vyskytnúť lieková závislosť.

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 príznaky. Medzi ostatné príznaky, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: záchvaty paniky, ťažká úzkosť, halucinácie, parestázie, tinitus a nezvyčajné CNS príznaky (zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

#### Poruchy oka

*Zriedkavé:* mióza, mydriáza, rozmazané videnie.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

*Veľmi časté:* nauzea.

*Časté:* zápcha, sucho v ústach, vracanie.

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

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

*Časté:* hyperhidróza.

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

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

*Zriedkavé:* svalová slabosť.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

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

#### Poruchy obličiek a močových ciest

*Zriedkavé:* poruchy močenia (dyzúria a retencia moču).

#### Poruchy imunitného systému

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

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

*Časté:* únava.

#### 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*

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť príznaky podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, 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. Antidotum pri depresii

dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na krče. V týchto prípadoch sa má 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 kvapkami tramadolu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, anodýna, ATC kód: N02AX02.

Tramadol je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidných receptoroch s vyššou afinitou k  $\mu$ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, je inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalinu 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 je menej ovplyvnená. Účinky na kardiovaskulárny systém sú skôr mierne. Účinnosť tramadolu je 1/10 až 1/6 účinnosti morfinu.

#### Pediatrická populácia

Účinky enterálneho a parenterálneho podávania tramadolu sa skúmali v klinických skúšaniach 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 skúšaniach zahŕňali bolesť po chirurgickom výkone (predovšetkým brucha), po chirurgických extrakciách zubov, z dôvodu zlomenín, popálenín a tráum ako aj iné bolestivé stavy, ktoré si pravdepodobne vyžadovali analgetickú liečbu počas minimálne 7 dní.

Zistilo sa, že pri jednorazových dávkach až do 2 mg/kg alebo opakovaných dávkach až do 8 mg/kg na deň (do maximálne 400 mg na deň) je účinnosť tramadolu superiorna oproti placebo a superiorna alebo rovnaká oproti paracetamolu, 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

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 tabliet 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 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 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 poškodenej 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 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 pomalejšej 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 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 nepreukázali žiadne zvýšenie výskytu tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdiu na myšiach sa zistil zvýšený výskyt adenómov pečenečných 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**

glycerol 85%  
hydroxystearoylmakrogol-glycerol  
sodná soľ sacharínu  
cyklamát sodný  
silica mäty piepornej  
smotanová aróma (obsahuje benzylalkohol)  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.  
Po prvom otvorení: 1 rok.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Fľaša z hnedého skla s dávkovacou pumpou, fľaša z hnedého skla s kvapkacím a bezpečnostným uzáverom, písomná informácia pre používateľa a papierová škatuľka.

#### Obsah balenia:

Fľaša z hnedého skla s kvapkacím a bezpečnostným uzáverom:  
10 ml, 30 ml a 100 ml.

Fľaša z hnedého skla s dávkovacou pumpou:  
100 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

### *Spôsob použitia fľaše s kvapkacím uzáverom*

Fľaša s kvapkacím uzáverom má bezpečnostný uzáver, ktorý zabráňuje otvoreniu fľaše deťmi. Fľaša sa otvorí stlačením uzáveru smerom dole a následným odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek. Počas kvapkania sa fľaša drží kolmo smerom nadol. Po použití sa fľaša opäť pevne uzavrie zaskrutkovaním bezpečnostného uzáveru.

### *Spôsob použitia fľaše s dávkovacou pumpou*

Fľaša má mechanickú dávkovaciu pumpu. Pred prvým použitím sa pumpa niekoľkokrát stlačí, kým nedôjde k vystreknutiu tekutiny (toto je z technických dôvodov nevyhnutné, aby sa naplnil mechanizmus pumpy).

Pri meraní dávky sa pod ústím pumpy podrží vhodná nádobka (lyžica, pohárik a pod.) a pumpa sa stlačí toľkokrát, koľkokrát je to potrebné podľa odporúčanej dávky (1 stlačenie uvoľní množstvo obsahujúce 12,5 mg tramadólum-chloridu).

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

65/0120/99-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. októbra 1999  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. apríla 2007

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023