

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

TRALGIT 100 inj.  
injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Jedna ampulka (2 ml) TRALGITu 100 inj obsahuje 100 mg tramadólium-chloridu  
Pomocné látky so známym účinkom: jeden ml injekčného roztoku obsahuje 0,7 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.  
Číry, bezfarebný roztok bez zápachu.

### 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 vyšetrovacie alebo liečebné zákroky, pooperačné stavy a bolesti pri malígnych ochoreniach.

TRALGIT 100 inj. je určený pre dospelých, dospievajúcich a pre deti od 1 roka.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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 tramadólium-chloridu, s výnimkou špeciálnych klinických okolností. Pri chronických bolestiach sa uprednostňuje dávkovanie podľa pevne stanoveného plánu.

Trvanie liečby závisí od charakteru základného ochorenia.

Pokiaľ lekár neurčí inak, platí nasledovné odporúčané dávkovanie:

##### Dospelí a dospievajúci od 12 rokov

Dospelým a dospievajúcim od 12 rokov sa zvyčajne podáva 50 – 100 mg (1 – 2 ml injekčného roztoku) tramadólium-chloridu po 4 – 6 hodinách.

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

Ak sa po aplikácii 50 mg liečiva nedostaví za 30 až 60 minút žiadaný analgetický efekt možno podať druhú jednorazovú dávku 50 mg (1 ml injekčného roztoku) pri rešpektovaní maximálnej dennej dávky.

TRALGIT 100 inj nie je určený na liečbu detí mladších ako 1 rok.

#### Deti od 1 roka do 11 rokov

Deťom od 1 roka a starším sa TRALGIT 100 inj. podáva v dávke 1 - 2 mg tramadólíum-chloridu na kilogram telesnej hmotnosti 3 až 4-krát denne. Minimálny časový odstup medzi dávkami sú 4 hodiny. Nesmie byť prekročená celková denná dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti, maximálne však 400 mg tramadólíum-chloridu. Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia analgeticky účinná dávka.

#### 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 je eliminácia tramadolu spomalená. U menej ťažkých prípadov treba zväziť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta. U hemodialyzovaných pacientov, vzhľadom na veľký distribučný objem liečiva, zvyčajne nie je nutné pridávať ďalšiu dávku. Pacientom s ťažkou renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou sa TRALGIT 100 inj. nemá podávať.

Maximálna jednotlivá dávka je 100 mg liečiva. Maximálna denná dávka nemá prekročiť 400 mg liečiva.

#### Spôsob podávania:

Liek možno podávať intramuskulárne, intravenózne, subkutánne alebo v infúzií. Intravenózne podanie je pomalé, rýchlosťou 1 ml TRALGITu 100 inj. (zodpovedá 50 mg tramadólíum-chloridu) za 1 minútu alebo po nariadení v infúzií.

#### Dĺžka podávania:

TRALGIT 100 inj. sa nesmie 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 TRALGITom 100 inj. potrebná.

### **4.3 Kontraindikácie**

TRALGIT 100 inj. sa nesmie podávať

- pri precitlivenosti na liečivo tramadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými látkami;
- súčasne 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**

Tramadol sa má podávať len so zvláštnou opatnosťou pri: zvýšenej citlivosti na opioidy, závislosti od opioidov, poruchách vedomia nejasného pôvodu, úrazoch hlavy, poruchách dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, zvýšenom vnútroľbečnom tlaku, alebo u pacientov v šoku.

Napriek nízkemu riziku respiračných porúch, je potrebná zvýšená opatnosť u pacientov s ťažkou respiračnou insuficienciou alebo s astmou, hlavne pri podávaní vysokých dávok alebo pri súčasnom 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 súčasne 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

#### *Riziko závislosti a tolerancie*

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní. Odporúča sa užívať liek len po dobu nevyhnutne potrebnú, prípadne pri dlhodobej liečbe je potrebné podávanie lieku krátkodobo prerušovať. Pacientom so sklonom k nadmernému užívaniu liekov alebo pacientom závislým od liekov sa môže tramadol podávať iba krátkodobo a pod prísny lekársky dohľadom.

U pacientov s hepatálnou insuficienciou je potrebná zodpovedajúca redukcia dávky, pretože by mohli 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  $\mu$  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 predpisovaných 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 opatnosť.

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 im 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 centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

*Adrenálna insuficiencia*

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

Tramadol sa má používať s opatnosťou 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 zväžiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

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

Súbežné používanie opioidov, 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 inj. obsahuje sodík**

TRALGIT 100 inj obsahuje menej než 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

TRALGIT 100 inj 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 TRALGITom 100 inj.

#### *Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky*

Súbežné používanie opioidov 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 opioidov je nutné obmedziť (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie alkoholu a opioidov 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 tramadolu a iných centrálne pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom môže zosilniť tlmivý účinok na CNS.

Výsledky farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súčasnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (inhibitor enzýmov) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný. Súčasné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dĺžku jeho trvania.

Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah pre vznik 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-HT<sub>3</sub>, 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 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 tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

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 veľmi vysokých dávok tramadolu na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Teratogénne účinky sa nezistili. Tramadol prechádza placentárnou bariérou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas tehotenstva.

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, kedy nie je potrebné dojčenie prerušiť.

#### 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 pri podávaní lieku podľa odporúčania môže TRALGIT 100 inj. vyvolať ospalosť, závrat a rozmazané videnie a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel, obsluhu strojov a vykonávaní iných činností vyžadujúcich zvýšenú pozornosť, schopnosť sústredenia a koordináciu pohybov.

Tento účinok sa môže dostaviť najmä pri súčasnom užití alkoholu a iných liekov s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie sa vyskytuje nauzea a závrat.

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

V ojedinelých prípadoch môže tramadol spôsobiť zmeny kardiovaskulárnych funkcií (napr. palpitácia, tachykardia, postulárna 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 (obvyčajne elácie, občas dysfórie), zmeny v aktivite (obvyčajne 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 najmä po aplikácii vysokých dávok tramadolu alebo po súčasnej aplikácii liečiv, ktoré môžu znížiť prah pre vznik záchvatov alebo samé vyvolávajú kŕče (napr. antidepresíva alebo neuroleptiká).

Vo 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 súčasne boli podané iné lieky s centrálnym účinkom.

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 pečenečných 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	Nežiaduca reakcia
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 somnia (ospalosť)
	zriedkavé	zmeny chuti parestézia epileptiformné záchvaty zvýšenie aktivity poruchy kognitívnych funkcií poruchy vnímania
	veľmi zriedkavé	hyperkinéza tras (tremor)

	neznáme	mimovoľné svalové kontrakcie porucha reči porucha koordinácie synkopa sérotónínový 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 záťaž.
	zriedkavé	bradykardia
Poruchy ciev	menej časté	posturálna hypotenzia kardiovaskulárny kolaps
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	depresia dychovej funkcie dyspnoe bronchospazmy sipenie zhoršenie astmy
	neznáme	štikútka
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	únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zriedkavé	zvýšenie krvného tlaku
	veľmi zriedkavé	zvýšenie aktivity pečenejých enzýmov

\* - údaje z poredisračnej štúdie bezpečnosti

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/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 intravenózne podať diazepam.

Tramadol sa len minimálne eliminuje zo séra dialýzou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie TRALGITom 100 inj.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidné analgetiká (anodyná)

ATC kód: N02AX02

#### Mechanizmus účinku

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 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

Po i.m. podaní sa tramadol rýchlo a úplne absorbuje: maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{max}$  sa dosiahne po 45 minútach a biologická dostupnosť je takmer 100 %.

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu. Absorpčný polčas je  $0,38 \pm 0,18$  hod.

Porovnanie AUC po perorálnom a i.v. podaní vykazuje biologickú dostupnosť  $68 \pm 13$  % pre kapsuly. Absolútna dostupnosť tramadolu v liekovej forme kapsuly 50 mg je extrémne vysoká v porovnaní s ostatnými opioidnými analgetikami. Maximálna plazmatická koncentrácia po podaní tramadolu 50 mg kapsúl sa dosiahne asi po 2 hodinách.

Po podaní tramadolu 100 mg v tabletách s postupným uvoľňovaním sa maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{max}$   $141 \pm 40$  ng/ml dosahuje po 4,9 hod. a po podaní 200 mg dávky sa dosahuje  $C_{max}$   $260 \pm 62$  ng/ml po 4,8 hod.

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 (nalačno) je maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{max}$  po 1 hodine, u tabliet po 1,5 hodine, u kapsúl po 2,2 hodinách.

Tramadol má vysokú tkanivovú afinitu ( $Vd, \beta = 203 \pm 40$  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 je tramadol prevažne metabolizovaný N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Iba O-desmetyltramadol je farmakologicky aktívny. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Dosiaľ sa v moči našlo 11 metabolitov. Štúdie na zvieratách dokázali, že O-desmetyltramadol je 2 až 4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas  $t_{1/2, \beta}$  (6 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 podanej dávky. Polčas eliminácie  $t_{1/2, \beta}$  je približne 6 h, 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  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetyltramadol), v krajnom prípade 22,3 h a 36 h. U pacientov s renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu  $< 5$  ml/min) boli tieto hodnoty  $11 \pm 3,2$  h a  $16,9 \pm 3$  h, v krajnom prípade 19,5 h a 43,2 h.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Vzťah medzi sérovými koncentraciami a analgetickým účinkom je závislý od dávky, 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 pomalej 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, 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 tumorigénneho 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 pečeneových buniek u samcov (na dávke závislé, nevýznamné zvýšenie od dávky 15 mg/kg vyššie) a zvýšenie pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie od dávky závislé).

## **6. Farmaceutické informácie**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

octan sodný  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Injekčný roztok TRALGITu 100 inj. sa nesmie miešať v jednej injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši s liečivami: diklofenak, indometacín, fenylobutazón, diazepam, flunitrazepam, midazolam, glyceroltrinitrát.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C až 8°C ak rekonštitúcia/riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

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

Uchovávajú sa pri teplote 15 °C až 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Ampulka z bezfarebného skla hydrolytickej triedy 1, s farebným odlamovacím prúžkom tvarovaná fólia z plastickej hmoty, etiketa, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa

Veľkosť balenia:

5 x 2 ml

10 x 2 ml

100 x 2 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

### Výpočet injekčného objemu

- Vypočítajte požadovanú celkovú dávku tramadólium-chloridu (mg): telesná hmotnosť (kg) x dávka (mg/kg)
- Vypočítajte objem (ml) zriedeného injekčného roztoku, ktorý sa má podať: vydeľte celkovú dávku (mg) príslušnou koncentráciou zriedeného roztoku (mg/ml; pozri tabuľku uvedenú nižšie).

**Tabuľka:** Riedenie TRALGITu 100 inj

TRALGIT 100 inj + pridané rozpúšťadlo	Koncentrácia zriedeného roztoku na injekciu (mg tramadólium-chloridu / 1 ml)
2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
2 ml +10 ml	8,3 mg/ml
2 ml +12 ml	7,1 mg/ml
2 ml +14 ml	6,3 mg/ml
2 ml +16 ml	5,6 mg/ml
2 ml +18 ml	5,0 mg/ml

Obsah ampulky lieku TRALGIT 100 inj. zriedíte pridaním vhodného rozpúšťadla (fyziologického roztoku alebo 5% roztoku glukózy) podľa vášho výpočtu, zmiešajte a aplikujte vypočítaný objem zriedeného roztoku. Nadbytočný injekčný roztok zlikvidujte.

Po otvorení ampulky je treba nepoužitý zvyšok zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Kvalita zriedeného lieku nebola negatívne ovplyvnená po dobu 4 hodín po nariadení fyziologickým roztokom alebo 5 % roztokom glukózy pri teplote 25 ° C. Rekonštitúciu / riedenie lieku sa odporúča urobiť za kontrolovaných aseptických podmienok.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

65/0172/03-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE /PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 7. mája 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. júna 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022