

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tramadol Mylan 100 mg  
Tramadol Mylan 150 mg  
Tramadol Mylan 200 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Tramadol Mylan 100 mg:*

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 100 mg tramadólium-chloridu.

*Tramadol Mylan 150 mg:*

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg tramadólium-chloridu.

*Tramadol Mylan 200 mg:*

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg tramadólium-chloridu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

*Tramadol Mylan 100 mg:* Jedna tableta obsahuje 0,19 mg laktózy.

*Tramadol Mylan 150 mg:* Jedna tableta obsahuje 0,29 mg laktózy.

*Tramadol Mylan 200 mg:* Jedna tableta obsahuje 0,38 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

*Tablety s predĺženým uvoľňovaním Tramadol Mylan 100 mg:* Biela až sivobiela, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta so skosenými hranami, s vyrazeným označením „M“ na jednej strane a „TM1“ na strane druhej.

*Tablety s predĺženým uvoľňovaním Tramadol Mylan 150 mg:* Svetlooranžová, bikonvexná, filmom obalená tableta v tvare oválu, s vyrazeným označením „M“ na jednej strane a „TM2“ na strane druhej.

*Tablety s predĺženým uvoľňovaním Tramadol Mylan 200 mg:* Hnedo-oranžová, bikonvexná, filmom obalená tableta v tvare kapsuly, s vyrazeným označením „M“ na jednej strane a „TM3“ na strane druhej.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne silnej až silnej bolesti.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka sa má upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej klinickej odpovede pacienta.

Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia účinná dávka na dosiahnutie analgézie.

Pokiaľ nie je predpísané inak, Tramadol Mylan sa užíva nasledovne:

#### *Dospelí a dospelievajúci vo veku nad 12 rokov*

Zvyčajná začiatková dávka je 50 mg až 100 mg tramadólíum-chloridu dvakrát denne, ráno a večer. Ak je utíšenie bolesti nedostatočné, dávka môže byť zvýšená na 150 mg alebo 200 mg tramadólíum-chloridu dvakrát denne (pozri časť 5.1).

V závislosti od potrieb pacienta, môže byť nasledujúca dávka podaná skôr ako po 12 hodinách, avšak nesmie sa podať skôr ako uplynie 8 hodín od podania predchádzajúcej dávky. Za žiadnych okolností sa počas 24 hodín nesmú podať viac ako 2 dávky.

Pre dávky nerealizovateľné s týmto liekom sú na trhu dostupné ostatné sily lieku.

Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia analgeticky účinná dávka. Denná dávka 400 mg tramadólíum-chloridu sa nemá prekročiť, s výnimkou výnimočných klinických prípadov.

Tramadol Mylan sa v žiadnom prípade nemá užívať dlhšie, ako je absolútne nevyhnutné.

#### *Pediatrická populácia*

Tramadol Mylan nie je vhodný pre deti vo veku menej ako 12 rokov.

#### *Geriatrickí pacienti*

U starších pacientov (do 75 rokov) bez klinických prejavov hepatálneho alebo renálneho poškodenia zvyčajne nie je potrebná úprava dávky. U starších pacientov (nad 75 rokov) môže byť eliminácia predĺžená. Z toho dôvodu sa má v prípade potreby predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami podľa požiadaviek pacienta.

#### *Porucha funkcie obličiek/dialýza a porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov je potrebné starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi jednotlivými dávkami podľa požiadaviek pacienta. V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek a/alebo pečene sa užívanie Tramadolu Mylan neodporúča.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú užiť vcelku, nesmú sa deliť ani hrýzť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny, nezávisle od jedla.

#### *Ciele liečby a jej ukončenie*

Pred začatím liečby Tramadolom Mylan sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plánu ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má lekár s pacientom často komunikovať, aby zhodnotil potrebu pokračovania liečby, zvážil jej ukončenie a v prípade potreby upravil dávkovanie. Keď už pacient nevyžaduje liečbu tramadolom, môže byť vhodné postupne znižovať dávku, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Tramadol Mylan je kontraindikovaný:

- Pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo inými psychotropnými liekmi
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO (inhibítory monoaminoxidázy) alebo u pacientov, ktorí ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5)
- u pacientov s epilepsiou, ktorá nie je dostatočne zvládnutá liečbou
- na použitie v rámci odvykacej liečby závislosti od narkotík

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tramadólum-chlorid sa u pacientov závislých na opioidoch, pacientov s poranením hlavy, šokom, poruchami vedomia nejasného pôvodu, pacientov s poruchami centra pre dýchanie alebo poruchami dýchacích funkcií, pacientov so zvýšeným intrakraniálnym tlakom a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek môže podávať len s mimoriadnou opatrnosťou.

Liek sa má u pacientov s precitlivosťou na opioidy podávať s opatrnosťou.

Tramadol Mylan sa nesmie užívať v kombinácii s alkoholom.

Pri liečbe pacientov s respiračnou depresiou alebo nadmernou bronchiálnou sekréciou, alebo v prípade súbežného podávania liekov s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5), alebo ak je odporúčané dávkovanie výrazne prekročené (pozri časť 4.9), je potrebná opatrnosť, nakoľko v týchto situáciách nie je možné vylúčiť útlm dýchania.

##### Riziko súbežného používania sedatív ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá:

Súbežné používanie Tramadolu Mylan a sedatív ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá môže spôsobiť sedáciu, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Z dôvodu týchto rizík, súbežné predpisovanie s týmito sedatívami má byť určené len pacientom, u ktorých nie je možná iná alternatívna liečba. Ak sa rozhodne, že Tramadol Mylan sa bude užívať súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti majú byť sledovaní pre znaky a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V súvislosti s tým sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby sledovali tieto príznaky (pozri časť 4.5).

##### 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.

##### Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostať 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 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:

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

Maďarská	1,9 %
Severoeurópska	1 % až 2 %

#### Poruchy dýchania spojené so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiace so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov, ktorí majú 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.

#### 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.

#### Krčovitý záchvaty

U pacientov užívajúcich tramadólum-chlorid v odporúčaných dávkach boli hlásené krčovitý záchvaty. Riziko môže byť zvýšené, ak dávky tramadólum-chloridu prekročia odporúčanú hornú hranicu dennej dávky (400 mg). Okrem toho tramadólum-chlorid môže zvyšovať riziko záchvatov u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov (pozri časť 4.5). Pacienti s epilepsiou alebo so sklonom k záchvatom majú byť liečení tramadólum-chloridom len v závažných prípadoch.

#### Abstinenčné príznaky u pacientov závislých od opioidov

Tramadólum-chlorid nie je vhodný na substitúciu u pacientov závislých od opiátov. Tramadol nepotláča morfínové abstinenčné príznaky, hoci je agonistom opiátov.

#### Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Tramadol Mylan, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie Tramadolu Mylan môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie Tramadolu Mylan 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 Tramadolom Mylan 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.

### Hyperalgézia

Hyperalgézia môže byť diagnostikovaná, ak pacient na dlhodobej liečbe opioidmi vykazuje zvýšenú bolesť. Tá môže byť kvalitatívne a anatomicky odlišná od bolesti súvisiacej s progresiou ochorenia alebo od prelomovej bolesti vyplývajúcej z rozvoja tolerancie na opiáty. Bolesť spojená s hyperalgéziou má tendenciu byť viac rozptýlená ako už existujúca bolesť a menej kvalitatívne definovaná (ostrá, bodavá). Príznaky hyperalgézie môžu vymiznúť znížením dávky opioidov.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tramadólum-chlorid sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

U pacientov, ktorí boli liečení inhibítormi MAO v priebehu 14 dní pred podaním opioidu petidínu, boli pozorované život ohrozujúce interakcie ovplyvňujúce centrálny nervový systém, respiračné a kardiovaskulárne funkcie. Rovnaké interakcie s inhibítormi MAO nie je možné počas liečby Tramadolom Mylan vylúčiť.

Súbežné podávanie tramadólum-chloridu s inými liekmi, ktoré majú tlmivý účinok na centrálny nervový systém, vrátane alkoholu, môže zosilniť CNS účinky (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie Tramadolu Mylan s gabapentínoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

### Sedatíva ako sú benzodiazepíny a príbuzné liečivá

Súbežné používanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti kvôli aditívnemu tlmivému účinku na CNS. Dávka a dĺžka súbežného používania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Výsledky farmakokinetických štúdií doteraz preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (inhibitor enzýmov) nie je výskyt klinicky relevantných interakcií pravdepodobný. Súbežné alebo predchádzajúce podávanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže zoslabiť analgetický účinok a skrátiť čas pôsobenia.

Kombinácia zmiešaných agonistov/antagonistov (napr. buprenorfín, nalbufín, pentazocín) s tramadólum-chloridom sa neodporúča, pretože za týchto okolností môže teoreticky dôjsť k zníženiu analgetického účinku čistého agonistu.

Tramadol môže vyvolať krčovitú záchvaty a zvyšovať potenciál pre vznik záchvatov u selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov znižujúcich prah záchvatov (ako je bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol) (pozri časť 4.4).

Súbežné terapeutické používanie tramadolu a serotonergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môžu vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opatrnosť je potrebná počas súbežnej liečby tramadólum-chloridom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarín) vzhľadom na hlásenia zvýšených hodnôt INR so závažným krvácaním a ekchymózy u niektorých pacientov.

Ostatné liečivá so známym inhibičným účinkom na CYP 3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetylácia) a pravdepodobne aj metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nebol sledovaný (pozri časť 4.8).

V limitovanom počte štúdií zvýšilo podanie antiemetika 5-HT<sub>3</sub> antagonistu ondansetrónu pred operáciou alebo po nej požiadavky na tramadólíum-chlorid u pacientov s postoperačnou bolesťou.

Vyhňte sa súbežnému užívaniu tramadolu s kombinovanými analgetikami zo skupiny opioidných agonistov/antagonistov alebo čiastočných opioidných agonistov, pretože to môže znížiť analgetický účinok tramadolu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tramadólíum-chloridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). V štúdiách na zvieratách s tramadólíum-chloridom sa prejavil vplyv veľmi vysokých dávok tramadolu na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Teratogénne účinky sa nepozorovali. Tramadol prechádza placentou (pozri časť 5.3).

Tramadol Mylan sa neodporúča užívať počas gravidity.

Tramadólíum-chlorid – ak sa podáva pred alebo počas pôrodu - neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré zvyčajne nie sú klinicky významné. Chronické podávanie počas gravidity môže viesť u novorodenca k príznakom z vysadenia.

##### Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. V období tesne po pôrode dojčené dieťa prijme 3 % z dennej až 400 mg dávky perorálne podanej matke stanovenej podľa jej hmotnosti (čo zodpovedá priemernému množstvu tramadolu). Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

##### Fertilita

Sledovanie lieku po uvedení na trh nepoukazuje na účinok tramadólíum-chloridu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok tramadólíum-chloridu na fertilitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Aj keď sa tramadólíum-chlorid užíva podľa odporúčaní, môže vyvolať účinky ako ospalosť a závrat, a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. Tento účinok môže byť potenciován alkoholom, a to na začiatku liečby, pri zmene liečby a pri súbežnom užívaní s inými látkami s tlmiacim účinkom na CNS alebo antihistaminikami. Ak sa to pacientov týka, mali by byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje. To platí najmä v prípade, ak sa použije v kombinácii s alkoholom alebo s inými psychotropnými látkami.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nauzea a závraty, pričom oba účinky sa vyskytujú u viac ako 10 % pacientov.

Frekvencie použité v tabuľke nižšie sú v súlade s nasledovnou konvenciou:

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)

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce liekové reakcie</b>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Zriedkavé	Anafylaktická reakcia, precitlivenosť (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, angioneurotický edém)
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Zriedkavé	Zmena chuti do jedla
	Neznáme	Hypoglykémia, hyponatriémia
<b>Psychické poruchy</b>	Zriedkavé	Halucinácie, stav zmätenosti, poruchy spánku, delírium, úzkosť a nočné mory  Nežiaduce reakcie psychického charakteru sa môžu vyskytnúť po podaní tramadólum-chloridu, a môžu sa líšiť individuálne v intenzite a v charaktere (v závislosti od osobnosti a od trvania liečby). Patria k nim zmeny nálady (najčastejšie elácia, príležitostne dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny kognitívnych a zmyslových schopností (napr. správanie pri rozhodovaní, poruchy vnímania). Môže sa rozvinúť závislosť.  Môžu sa vyskytnúť symptómy reakcií z vysadenia lieku, podobné tým vyskytujúcim sa pri vysadení opioidov: agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne symptómy. Medzi ďalšie symptómy, ktoré sa pri vysadení tramadólum-chloridu pozorovali veľmi zriedkavo patria: záchvaty paniky, závažná anxieta, halucinácie, parestézie, tinnitus a nezvyčajné CNS symptómy (napr. zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).
	<b>Poruchy nervového systému</b>	Veľmi časté  Časté  Zriedkavé  Veľmi zriedkavé  Neznáme
<b>Poruchy oka</b>	Zriedkavé	Mióza, rozmazané videnie, mydriáza
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Menej časté	Ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (palpitácia, tachykardia, ortostatická hypotenzia alebo zlyhanie krvného obehu). Tieto nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť zvlášť po intravenóznom podaní a u pacientov s fyzickým stresom.
	Zriedkavé	Bradycardia, zvýšenie krvného tlaku
<b>Poruchy ciev</b>	Veľmi zriedkavé	Návaly horúčavy
<b>Poruchy dýchacej</b>	Zriedkavé	Respiračná depresia*, dyspnoe

<b><i>sústavy, hrudníka a mediastína</i></b>	Neznáme	Bolo zaznamenané zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah nebol potvrdený. Štikútka.
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>	Veľmi časté	Nauzea
	Časté	Vracanie, zápcha, sucho v ústach
	Menej časté	Nutkanie na vracanie, gastrointestinálne podráždenie (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka
<b><i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i></b>	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
<b><i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i></b>	Časté	Hyperhidróza
	Menej časté	Kožné reakcie (napr. pruritus, vyrážka, urtikária)
<b><i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i></b>	Zriedkavé	Svalová slabosť
<b><i>Poruchy obličiek a močových ciest</i></b>	Zriedkavé	Poruchy močenia (ťažkosti s močením, dyzúria a zadržiavanie moču)
<b><i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i></b>	Časté	Únava

\*Útlm dýchania sa môže vyskytnúť pri podávaní dávok podstatne vyšších ako sú odporúčané dávky a pri súbežnom podávaní s inými liekmi, ktoré majú tlmivý účinok na CNS (pozri časť 4.5). Epileptiformné záchvaty sa vyskytovali predovšetkým po podaní vysokých dávok tramadólum-chloridu alebo po súbežnom užívaní liekov, ktoré môžu znižovať prah záchvatov (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Lieková závislosť

Opakované užívanie Tramadolu Mylan môže viesť k liekovej závislosti, a to aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

### *Symptómy*

V zásade sa pri intoxikácii tramadólum-chloridom očakávajú symptómy podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opiooidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až po kómu, kŕče a útlm dýchania až zástavu dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

### *Liečba*

Platia všeobecné pohotovostné opatrenia. Udržanie priechodnosti dýchacích ciest, udržanie dýchania a kardiovaskulárnej cirkulácie v závislosti od symptómov. Antidotum pri útlme dýchania je naloxón. Podanie naloxónu môže zvýšiť riziko vzniku záchvatov. V pokusoch na zvieratách nemal naloxón žiaden vplyv na kŕčovité záchvaty. V týchto prípadoch sa má podať diazepam intravenózne. V prípade intoxikácie perorálnymi liekovými formami, gastrointestinálna dekontaminácia podaním aktívneho uhlia sa odporúča len do dvoch hodín od užitia tramadólum-chloridu. Gastrointestinálna

dekontaminácia po uplynutí dlhšieho času od užívania lieku môže byť užitočná v prípade intoxikácie nezvyčajne veľkým množstvom lieku alebo v prípade liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním.

Tramadol sa len v malom množstve eliminuje zo séra hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto liečba akútnej intoxikácie tramadolom samotnou hemodialýzou alebo hemofiltráciou nie je vhodná na detoxikáciu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, iné opioidy

ATC kód: N02AX02

#### Mechanizmus účinku

Tramadólum-chlorid je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na  $\mu$ -,  $\delta$ - a  $\kappa$ - opioidných receptoroch s vyššou afinitou ku  $\mu$ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho analgetickému účinku, sú inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalinu ako aj zvýšenie uvoľňovania serotonínu.

Tramadólum-chlorid má antitusický účinok. Na rozdiel od morfinu, analgetické dávky tramadolu presahujúce terapeutické rozmedzie nemajú tlmivý účinok na dýchanie. Taktiež gastrointestinálna motilita je menej ovplyvnená. Účinky na kardiovaskulárny systém sa javia byť mierne. Účinnosť tramadolu je 1/10 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinnosti morfinu.

#### Pediatrická populácia

Účinky enterálne a parenterálne podaného tramadolu sa sledovali v klinických skúšaniach, ktoré zahŕňali viac ako 2 000 pediatrických pacientov vo veku od novorodencov do 17 rokov. Indikácie pre liečbu bolesti, sledované v týchto skúšaniach, zahŕňali pooperačnú bolesť (hlavne abdominálnu), bolesť po chirurgickej extrakcii zuba, bolesť pri fraktúrach, popáleninách a úrazoch, ako aj iné bolestivé stavy vyžadujúce analgetickú liečbu trvajúcu minimálne 7 dní.

Pri jednorazových dávkach do 2 mg/kg alebo viacnásobných dávkach do 8 mg/kg na deň (maximálne do 400 mg na deň), sa zistila vyššia účinnosť tramadolu oproti placebo, a vyššia alebo rovnaká ako pri paracetamole, nalbufíne, petidíne alebo nízkej dávke morfinu. Vykonané skúšania potvrdili účinnosť tramadolu. Bezpečnostný profil tramadolu bol podobný u dospelých a pediatrických pacientov starších ako 1 rok (pozri časť 4.2).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadólum-chloridu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je približne 70 %, bez ohľadu na súbežný príjem potravy. Rozdiel medzi množstvom absorbovaného tramadolu a tramadólum-chloridu dostupného v nemetabolizovanej forme je pravdepodobne výsledkom nízkeho účinku po prvom prechode pečeňou („first pass“). Účinok po prvom prechode pečeňou po perorálnom podaní je maximálne 30 %.

Po podaní 100 mg tabliet tramadólum-chloridu s predĺženým uvoľňovaním sa maximálna plazmatická koncentrácia  $C_{\max} = 141 \pm 40$  ng/ml dosahuje po 4,9 hodinách. Po podaní 200 mg tabliet tramadólum-chloridu s predĺženým uvoľňovaním sa  $C_{\max} = 260 \pm 62$  ng/ml dosahuje po 4,8 hodinách.

#### Distribúcia

Tramadólum-chlorid má vysokú afinitu ku tkanivám ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Väzba na plazmatické bielkoviny je okolo 20 %.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2023/06419-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/02896-Z1B

Tramadólum-chlorid prechádza hematoencefalickou bariérou a placentou. V materskom mlieku sa našlo veľmi malé množstvo liečiva a jeho O-demetylovaného derivátu (0,1 % a 0,02 % podanej dávky, v uvedenom poradí).

#### Biotransformácia

Polčas eliminácie ( $t_{1/2,\beta}$ ) je približne 6 hodín, nezávisle od spôsobu podania. U pacientov vo veku nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4-násobne.

U ľudí sa tramadólum-chlorid metabolizuje prevažne N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Farmakologicky aktívny je len O-demetyltramadol. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné interindividuálne kvantitatívne rozdiely.

Doteraz sa v moči zistilo 11 metabolitov. Pokusy na zvieratách preukázali, že O-demetyltramadol je 2 - 4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas  $t_{1/2,\beta}$  (6 zdravých dobrovoľníkov) je 7,9 hodín (rozmedzie 5,4 až 9,6 hodín) a je približne rovnaký ako pri tramadólum-chloride.

Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6, ktorá je súčasťou biotransformácie tramadolu, môže mať vplyv na koncentráciu plazmy tramadolu alebo na jeho aktívny metabolit.

#### Eliminácia

Tramadólum-chlorid a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej rádioaktivity podanej dávky. U pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol stanovený polčas eliminácie  $13,3 \pm 4,9$  hodín (tramadol) a  $18,5 \pm 9,4$  hodín (O-demetyltramadol), v krajných prípadoch 22,3 hodín a 36 hodín, v uvedenom poradí. U pacientov s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu  $< 5$  ml/min) boli hodnoty  $11 \pm 3,2$  a  $16,9 \pm 3$  hodiny, v krajných prípadoch 19,5 hodín a 43,2 hodín, v uvedenom poradí.

#### Linearita/nelinearita

Tramadólum-chlorid má v terapeutickom rozmedzí dávok lineárny farmakokinetický profil.

Vzťah medzi sérovými koncentraciami a analgetickým účinkom je závislý od dávky, v izolovaných prípadoch sa však značne líši. Sérová koncentrácia 100 - 300 ng/ml je zvyčajne účinná.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetika tramadolu a O-demetyltramadolu po jednorazovom a viacnásobnom perorálnom podaní deťom vo veku 1 rok až 16 rokov bola vo všeobecnosti po úprave dávky podľa hmotnosti podobná farmakokinetike u dospelých, ale s vyššou interindividuálnou variabilitou u detí vo veku 8 rokov a mladších.

U detí mladších ako 1 rok sa skúmala farmakokinetika tramadolu a O-demetyltramadolu, ale nebola úplne popísaná. Informácie zo štúdií zahŕňajúcich túto vekovú skupinu naznačujú, že rýchlosť vzniku O-demetyltramadolu pomocou CYP2D6 sa u novorodencov kontinuálne zvyšuje a, predpokladá sa, že aktivita CYP2D6 dosiahne úroveň aktivity dospelých približne vo veku 1 rok. Okrem toho nevyvinuté systémy glukuronidácie a nevyvinutá funkcia obličiek môžu u detí mladších ako 1 rok spôsobiť pomalú elimináciu a akumuláciu O-demetyltramadolu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadólum-chloridu potkanom a psom počas obdobia 6 – 26 týždňov a po perorálnom podaní psom počas 12 mesiacov sa neobjavili žiadne zmeny v hematologických, klinicko – chemických a histologických vyšetreniach v súvislosti s liečivom. Prejavy centrálného nervového systému sa vyskytli len po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah: nepokoj, salivácia, kŕče a znížený nárast telesnej hmotnosti. Potkany a psy tolerovali perorálne dávky 20 mg/kg a 10 mg/kg telesnej hmotnosti, v uvedenom poradí, a rektálna dávka 20 mg/kg telesnej hmotnosti u psov nevyvolala žiadnu reakciu.

Tramadólum-chlorid v dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň zapríčiňuje u matiek potkanov toxické účinky a zvýšenú mortalitu novonarodených potkanov. U potomstva sa vyskytli poruchy vývoja ako poruchy osifikácie a oneskorené otvorenie vagíny a očí. Fertilita samcov potkanov nebola ovplyvnená. Po podaní vyšších dávok (vyšších ako 50 mg/kg/deň) sa u samíc pozorovala znížená miera gravidity. U králikov sa pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg pozorovali toxické účinky u samíc a anomálie skeletu u potomstva.

V niekoľkých *in vitro* testovacích systémoch sa zaznamenali mutagénne účinky. V *in vivo* štúdiách sa žiadne takéto účinky nepreukázali. Na základe doposiaľ získaných poznatkov sa tramadol môže klasifikovať ako nemutagénny.

Štúdie vo vzťahu k tumorogénnemu potenciálu tramadólum-chloridu boli vykonané na potkanoch a myšiach.

Štúdie na potkanoch nepreukázali žiadne zvýšenie rizika incidencie tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdiách na myšiach sa zistila zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov u samcov (závislých od dávky, s nepatrným zvýšením od 15 mg/kg) a zvýšené riziko pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nezávislé od dávky).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza  
hypromelóza  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý  
stearát horečnatý

#### Filmový obal tablety 100 mg

hypromelóza (E 464)  
laktóza, monohydrát  
mastenec (E 553b)  
makrogol  
propylénglykol (E 1520)  
oxid titaničitý (E 171)

#### Filmový obal tablety 150 mg

hypromelóza (E 464)  
laktóza, monohydrát  
mastenec (E 553b)  
makrogol  
propylénglykol (E 1520)  
oxid titaničitý (E 171)  
červený oxid železitý (E 172)  
hnedý oxid železitý (E 172)  
lak chinolínovej žltej (E 104)

#### Filmový obal tablety 200 mg

hypromelóza (E 464)  
laktóza, monohydrát  
mastenec (E 553b)  
makrogol  
propylénglykol (E 1520)  
oxid titaničitý (E 171)  
červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Al/OPA/PVC/Al blistre 2 roky

HDPE fľaše a Al/PVC/PE/PVDC blistre 3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúce 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

HDPE fľaše s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom obsahujúce 500 a 1 000 tabliet s predĺženým uvoľňovaním (nemocničné balenie).

ALU/OPA/PVC/ALU a ALU/PVC/PE/PVDC blistre v papierovej škatuľke obsahujúce 10, 20, 20 x 1, 28, 30, 50, 56, 60, 60 x 1, 90 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Tramadol Mylan 100 mg: 65/0556/12-S

Tramadol Mylan 150 mg: 65/0557/12-S

Tramadol Mylan 200 mg: 65/0558/12-S

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

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. júla 2018

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2023/06419-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/02896-Z1B

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024