

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TRAMAL retard tablety 100 mg
TRAMAL retard tablety 150 mg
TRAMAL retard tablety 200 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 tableta s predĺženým uvoľňovaním TRAMAL retard tablety 100 mg obsahuje 100 mg tramadólium-chloridu.

1 tableta s predĺženým uvoľňovaním TRAMAL retard tablety 150 mg obsahuje 150 mg tramadólium-chloridu.

1 tableta s predĺženým uvoľňovaním TRAMAL retard tablety 200 mg obsahuje 200 mg tramadólium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2,5 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

TRAMAL retard tablety 100 mg: biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s logom výrobcu na jednej strane a s označením T1 na druhej strane.

TRAMAL retard tablety 150 mg: bledooranžové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s logom výrobcu na jednej strane a s označením T2 na druhej strane.

TRAMAL retard tablety 200 mg: bledé hnedooranžové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s logom výrobcu na jednej strane a s označením T3 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba strednej až silnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má prispôbiť intenzite bolesti a citlivosti 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.

Pokiaľ lekár neurčí inak, liek TRAMAL retard tablety sa užíva nasledovne:

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov

Zvyčajná počiatočná dávka je 100 mg 2-krát denne, ráno a večer. Ak uvoľnenie bolesti nie je dostatočné, dávku možno zvýšiť na jednu tabletu 150 mg alebo jednu tabletu 200 mg 2-krát denne (pozri časť 5.1).

Všeobecne sa má zvoliť najnižšia analgeticky účinná dávka. S výnimkou výnimočných klinických prípadov sa denná dávka 400 mg liečiva nemá prekročiť.

Pediatrická populácia

Liek TRAMAL retard tablety nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov.

Starší ľudia

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

Pacienti s renálnou insuficienciou/dialýzou a hepatálnou insuficienciou

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou je eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa má po starostlivom zvážení predĺžiť dávkovací interval podľa potrieb pacienta. V prípadoch ťažkej renálnej a/alebo hepatálnej insuficiencie sa TRAMAL retard tablety neodporúčajú.

Dĺžka liečby

Liek TRAMAL retard tablety sa nemá v žiadnom prípade užívať dlhšie ako je nevyhnutne potrebné. Ak si charakter a závažnosť ochorenia vyžaduje dlhodobú liečbu liekom TRAMAL retard tablety, potom treba pacienta starostlivo a pravidelne monitorovať (v prípade potreby s prestávkami v liečbe) a stanoviť, či a do akej miery je ďalšia liečba nutná.

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú celé, nerozdelené ani nerozhryzené, s dostatočným množstvom tekutiny a nezávisle od príjmu potravy.

4.3 Kontraindikácie

Liek TRAMAL retard tablety je kontraindikovaný

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi a psychotropnými látkami,
- u pacientov, ktorí užívajú inhibitory MAO alebo ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5),
- u epileptických pacientov bez adekvátnej kontroly liečením,
- pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek TRAMAL retard tablety sa môže 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 s opatrnosťou je možné podať liek pacientom citlivým na vznik drogovej závislosti.

Súbežné použitie TRAMALU retard tabliet 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 TRAMAL retard tablety 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).

Podobne u pacientov s respiračnou depresiou alebo v prípadoch súčasného podávania centrálne pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom (pozri časť 4.5), ak je odporúčané dávkovanie výrazne prekročené (pozri časť 4.9), nemôže sa vylúčiť respiračná depresia.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa zvyšuje pri prekročení odporúčanej dennej dávky (400 mg). Okrem toho tramadol môže zvyšovať riziko vzniku záchvatov kŕčov u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku záchvatom kŕčov sa má 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 spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní. Pacientom so sklonom k nadmernému užívaniu liekov alebo k závislosti sa má tramadol podávať iba krátkodobo a pod prísny lekársky dohľadom.

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

Tramadol nie je vhodný ako náhrada pri závislosti na opioidoch. Hoci je tramadol agonista opioidných receptorov, nepotláča abstinenčné symptómy pri liečbe morfinizmu.

Liek TRAMAL retard tablety sa nesmie používať 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 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 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:

Populácie	Prevalencia (%)
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2% až 2%
Kaukazská	3,6% až 6,5 %
Grécka	6,0%
Maďarská	1,9%
Severoeurópska	1% až 2%

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe 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.

Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu si 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.

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými odchýlkami, ako sú intolerancia galaktózy, lapónska deficiencia laktázy alebo malabsorpcia glukózo-galaktózy, nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tramadol sa nemá podávať súčasne s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

Pri premedikácii s MAO inhibítormi 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa pozorovali život ohrozujúce interakcie na CNS, respiračnú a kardiovaskulárnu funkciu. Rovnaké interakcie s MAO inhibítormi sa nedajú vylúčiť počas liečby liekom TRAMAL retard tablety.

Súbežné podávanie lieku TRAMAL retard tablety a iných centrálne pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom, vrátane alkoholu, môže zosilňovať účinky na CNS (pozri časť 4.8).

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

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 čas pôsobenia.

Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov pätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov (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 a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínovú toxicitu. Sérotonínový syndróm je pravdepodobný, ak sa pozoruje jeden z nasledovných príznakov:

- Spontánny klonický kŕč
- Indukovateľný alebo očný klonický kŕč s agitáciou alebo diaforézou
- Tras a hyperreflexia
- Hypertónia a telesná teplota > 38 °C a indukovateľný alebo očný klonický kŕč.

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

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarín) je potrebná opatrnosť, pretože u niektorých pacientov sa vyskytlo zvýšenie INR s veľkým krvácaním a ekchymózy.

Ostatné lieky, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4 (ako sú ketokonazol a erytromycín), môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal (pozri časť 4.8).

V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického 5-HT₃ antagonistu 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 tramadol.

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 príznaku.

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 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 užívaní lieku podľa odporúčania môže TRAMAL retard tablety vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení motorového vozidla a obsluhu strojov. Toto sa vyskytuje hlavne v spojitosti s inými psychotropnými látkami alebo alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Frekvencie výskytu 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: frekvenciu nemožno odhadnúť 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 súčasne sa podávajú iné lieky s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5), môže nastať depresia dýchania.

Bolo zaznamenané zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah nebol potvrdený.

Neznáme: štikútka.

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 po súčasnom podaní liekov, ktoré znižujú prah kŕčových záchvatov (pozri časti 4.4 a 4.5).

Psychické poruchy

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

Po podaní lieku TRAMAL retard tablety 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 symptómy.

Medzi

ostatné symptómy, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: záchvaty paniky,

ťažká úzkosť, halucinácie, parestézie, tinitus a nezvyčajné CNS symptómy (zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

Poruchy oka

Zriedkavé: mióza, mydriáza, rozmazané videnie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: vracanie, zápcha, suchosť v ústach.

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: motorická 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 retenciou 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

Symptómy

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom očakávajú symptómy podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, kŕče a útlm dýchania až zastavenie dýchania.

Liečba

Aplikujú sa všeobecné pohotovostné opatrenia. Dýchacie cesty sa majú udržiavať priechodné (pozor na aspiráciu!), udržiavať dýchanie a cirkuláciu v závislosti od symptómov. Antidotom pri depresii dýchania je naloxon. V štúdiách na zvieratách nemal naloxon žiadny účinok na kŕče. V týchto prípadoch sa má podať diazepam intravenózne.

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 výnimočne veľkou dávkou alebo u foriem s predĺženým uvoľňovaním.

Tramadol sa minimálne eliminuje zo séra hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná na detoxikáciu pri liečbe akútnej intoxikácie liekom TRAMAL retard tablety.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká – anodyná, ATC kód: N02AX02

Tramadol je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na μ , δ a κ opioidných receptoroch s vyššou afinitou k μ receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú

k analgetickému účinku, je inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalínu a zvýšenie uvoľňovania sérotonínu.

Tramadol má antitusický účinok. Na rozdiel od morfínu, analgetické dávky tramadolu presahujúce terapeutické rozmedzie nemajú depresívny účinok na dýchanie. Taktiež gastrointestinálna motilita nie je ovplyvnená. Účinky na kardiovaskulárny systém sú nepatrné. Účinnosť tramadolu je 1/10 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinnosti morfínu.

Pediatrická populácia

Účinky enterálneho a parenterálneho podávania tramadolu sa skúmali v klinických skúšaní 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 skúšaní 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, nalbufínu, petidínu alebo nízkej dávke morfínu. 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 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 ± 13 % pre kapsuly. Absolútna dostupnosť lieku TRAMAL kapsuly je extrémne vysoká v porovnaní s ostatnými opioidnými analgetikami. Maximálna plazmatická koncentrácia po podaní lieku TRAMAL kapsuly 50 mg sa dosiahne asi po 2 hodinách.

Po podaní lieku TRAMAL retard tablety 100 mg sa maximálna plazmatická koncentrácia C_{max} 141 ± 40 ng/ml dosahuje po 4,9 hod. a po podaní 200 mg dávky sa dosahuje C_{max} 260 ± 62 ng/ml po 4,8 hod.

Neexistuje zásadný rozdiel medzi farmakokinetikou tramadolu v tabletách, perorálnom roztoku a kapsulách 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 tablet po 1,5 hodine, u kapsúl po 2,2 hodinách.

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

Distribúcia

Tramadol prechádza 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-demetylovaného produktu s kyselinou glukurónovou. Iba O-desmetyltramadol je farmakologicky aktívny. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Dosiaľ sa v moči našlo jedenásť metabolitov. Štúdie na zvieratách dokázali, že O-desmetyltramadol je 2 – 4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas $t_{1/2,\beta}$ (6 dobrovoľníkov) je 7,9 hod (rozsah 5,4 - 9,6 hod) a je približne rovnaký ako pri tramadole.

Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a 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 h, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4 krát. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie $13,3 \pm 4,9$ hod (tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ hod (O-desmetyltramadol), v krajnom prípade 22,3 hod a 36 hod. U pacientov s renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 5 ml/min) boli tieto hodnoty $11 \pm 3,2$ hod a $16,9 \pm 3$ hod, v krajnom prípade 19,5 hod a 43,2 hod.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Vzťah medzi sérovými koncentraciami 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 úroveň 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 počas 12 mesiacov sa neobjavili žiadne zmeny v hematologických, klinicko-chemických a histologických vyšetreniach v súvislosti s liečivom. 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 psi 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. U potomstva sa vyskytli poruchy 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 boli robené na potkanoch a myšiach. Štúdia na potkanoch neukázala žiadne zvýšenie výskytu tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdiu na myšiach sa zistil zvýšený výskyt adenómov pečenevých buniek u samcov (na dávke závislé, nevýznamné zvýšenie od dávky 15 mg/kg vyššie) a zvýšenie pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie na dávke závislé).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

TRAMAL retard tablety 100 mg:

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý

Obal tablety:

hypromelóza
monohydrát laktózy
makrogol 6000
propylénglykol
mastenec
oxid titaničitý (E 171)

TRAMAL retard tablety 150 mg:

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý

Obal tablety:

hypromelóza
monohydrát laktózy
makrogol 6000
propylénglykol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
hlinitý lak chinolínovej žlti (E104)
oxid železitý červený (E172)

TRAMAL retard tablety 200 mg:

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý

Obal tablety:

hypromelóza
monohydrát laktózy
makrogol 6000
propylénglykol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
hlinitý lak chinolínovej žlti (E104)
oxid železitý červený (E172)
oxid železitý hnedý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorňý obal: Al/PVC/PVDC blistre s bielou nepriehľadnou fóliou alebo PP/Al blister s bielou nepriehľadnou fóliou.

Vonkajší obal: písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10, 30, 50 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

TRAMAL retard tablety 100 mg: 65/0359/97-S

TRAMAL retard tablety 150 mg: 65/0001/20-S

TRAMAL retard tablety 200 mg: 65/0002/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. augusta 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. júla 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2021