

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramadol Krka 50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg tramadólium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Telo kapsuly je biele a uzáver je modrý. Kapsuly sú naplnené s bielym až takmer bielym práškom. Veľkosť kapsuly je veľkosti 4. Dĺžka naplnenej kapsuly je 14-15 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba strednej až silnej bolesti u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

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 liečiva, s výnimkou špeciálnych okolností.

Pokiaľ lekár neurčí inak, liek Tramadol Krka sa užíva nasledovne:

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Lieková forma	Jednorazová dávka	Celková denná dávka
Tramadol Krka 50 mg tvrdé kapsuly	50-100 mg Každých 4 – 6 hodín (1 až 2 tvrdé kapsuly) (pozri časť 5.1)	400 mg (do 8 tvrdých kapsúl)

Ak sa po aplikácii jednorazovej dávky 50 mg tramadólium-chloridu nedostaví za 30 až 60 minút žiadaný analgetický účinok, možno podať druhú jednorazovú dávku 50 mg.

Ak pri silnej bolesti bude vyšší dopyt, môže byť ako začiatočná dávka podaná vyššia jednorazová dávka Tramadolu Krka (100 mg tramadólium-chloridu).

Akútna bolesť: Zvyčajne je potrebná začiatočná dávka 100 mg. Môžu nasledovať dávky 50 mg alebo 100 mg v 4 – 6 hodinových intervaloch a dĺžka liečby má zodpovedať klinickej potrebe.

Bolesť spojená s chronickým stavom: Odporúča sa začiatková dávka 50 mg a titrácia podľa sily bolesti. V pravidelných intervaloch sa musí vyhodnotiť potreba pre pokračovanie liečby, keďže boli hlásené príznaky z vysadenia a závislosti (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Tramadol Krka kapsuly nie sú vhodné pre deti mladšie ako 12 rokov.

Starší pacienti

U starších ľudí do 75 rokov bez klinických príznakov hepatálnej alebo renálnej insuficiencie zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania. U starších ľudí starších ako 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 závažných prípadov treba zväziť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta.

Spôsob podávania

Na perorálne podávanie.

Kapsuly sa majú užívať celé, nesmú sa deliť alebo žuť, majú sa užiť s dostatočným množstvom tekutiny, s jedlom alebo bez jedla.

Dĺžka liečby

Liek Tramadol Krka nesmie za žiadnych okolností podávať dlhšie, ako je potrebné. Pri liečbe dlhšie trvajúcej bolesti Tramadolom Krka je nevyhnutné vziať do úvahy povahu a závažnosť ochorenia, potom sa má vykonať starostlivé a pravidelné monitorovanie (ak je to potrebné, s prestávkami v liečbe), aby sa stanovilo, či a do akého rozsahu je potrebná ďalšia liečba.

4.3 Kontraindikácie

Tramadol Krka 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 látkami,
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5),
- u pacientov s epilepsiou bez adekvátnej kontroly liečbou,
- pri substituenej liečbe drogovej závislosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tramadol Krka sa má podávať len s veľkou opatrnosťou pacientom závislým na opioidoch, pacientom s poranением 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 liek podávať pacientom citlivým na opioidy.

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 má podávať tramadol iba vo výnimočných prípadoch.

Pri liečbe pacientov s respiračnou depresiou 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.

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.

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 zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Adrenálna insuficiencia

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

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

Tramadol nie je vhodný na substitučnú liečbu pacientov závislých na opioidoch. Hoci je tramadol agonista opioidov, nepotláča abstinenčné príznaky po vysadení morfinu.

Súbežné užívanie tramadolu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. V prípade rozhodnutia predpísať tramadol súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

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

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje prostredníctvom enzýmu CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient deficit tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7% kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpisovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, vracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch príznaky môžu zahŕňať obehovú a respiračnú depresiu, 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, ktorý viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, ak 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 poruchu funkcie dýchania vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo podstupujúcich rozsiahle chirurgické zákroky. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tramadol Krka 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 liekom Tramadol Krk.

Súčasné podávanie Tramadolu Krka a iných látok s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinok na CNS (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie opioidov a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania 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 dĺžku jeho trvania.

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

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínerných liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a

noradrenalinu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarínom) je 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 pravdepodobne aj metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy (pozri časť 4.8).

V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického antagonistu 5-HT₃ ondansetrónu sa u pacientov s pooperačnou bolesťou zvýšila požiadavka na tramadol.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V štúdiách na zvieratách sa prejavil vplyv vysokých dávok tramadolu na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Teratogénne účinky sa nezistili. Tramadol prechádza placentou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity. Preto gravidné ženy nemajú používať Tramadol Krka.

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

Dojčenie

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

Fertilita

Sledovanie po uvedení lieku na trh nenaznačilo účinnok 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 Tramadol Krka vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. Toto sa vyskytuje hlavne v spojitosti s alkoholom alebo psychotropnými látkami.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri vyhodnocovaní nežiaducich účinkov sú frekvencie definované ako:

- 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nauzea a závrat, vyskytujúce sa u viac ako 10% pacientov.

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
--	-------------	-------	-------------	-----------	---------

Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipoty, angioneurotický edém) a anafylaxia.	
Poruchy metabolizmu a výživy				Zmeny chute do jedla	Hypoglykémia
Psychické poruchy				Halucinácie, stavy zmätenosti, poruchy spánku, delírium, úzkosť a nočné mory. Po podaní tramadolu sa môžu objaviť rôzne psychické nežiaduce reakcie, 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, závažná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinitus a nezvyčajné CNS symptómy (zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).	
Poruchy nervového systému	Závrat.	Bolesť hlavy, ospalivosť		Parestézia, tremor, mimovoľné svalové kontrakcie, abnormálna koordinácia, synkopa, poruchy reči. 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).	Sérotonínový syndróm
Poruchy oka				Mióza, rozmazané videnie, mydriáza.	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (palpitácia, tachykardia). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov s fyzickou záťažou.	Bradykardia.	
Poruchy ciev			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 dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				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.	Štikútka.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea.	Vracanie, zápcha, suchosť v ústach.	Napínanie na vracanie, gastrointestinálne ťažkosti (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka.		
Poruchy pečene a žlčových ciest					V niekoľkých ojedinelých prípadoch sa zaznamenalo zvýšenie pečeňových enzýmov v dočasnej spojitosti s terapeutickým použitím tramadolu.
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Hyperhidróza.	kožné reakcie (napr. svrbenie, začervenanie kože, urtikária)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Motorická slabosť.	
Poruchy obličiek a močových ciest				Poruchy močenia (dyzúria a retencia moču).	

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava.			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				Zvýšenie krvného tlaku.	

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 uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť symptómy podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opiooidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, kŕče a útlm dýchania až zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba

Postupuje sa podľa obvyklých zásad prvej pomoci. Je potrebné zaistiť priechodnosť dýchacích ciest (pozor na aspiráciu!) a v závislosti od príznakov zaistiť dýchanie a cirkuláciu. Antidotom pri depresii dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón 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 s výnimočne veľkou dávkou.

Tramadol sa len minimálne eliminuje zo séra dialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie liekom Tramadol Krka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, iné opiooidy, ATC kód: N02AX02.

Mechanizmus účinku

Tramadol je centrálne pôsobiace opiooidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na μ , δ a κ opiooidných receptoroch s vyššou afinitou k μ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, je inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalinu a zvýšenie uvoľňovania serotonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinnosti morfinu.

Pediatrická populácia

Účinky enterálne a parenterálne podaného tramadolu sa sledovali v klinických skúšaníach, ktoré zahŕňali viac ako 2 000 pediatrických pacientov vo veku od novorodencov do 17 rokov. Indikácie pre

liečbu bolesti, sledované v týchto skúšaníach, 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, nalbufine, 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 % tramadolu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je približne 70 %, bez ohľadu na súbežný príjem potravy. Rozdiel medzi množstvom absorbovaného tramadolu a tramadólíum-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 %.

Distribúcia

Po perorálnom podaní 100 mg tramadolu v tekutej forme sú vrcholové plazmatické koncentrácie po 1,2 hodinách vypočítané ako $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Po podaní rovnakej dávky v pevnej forme sú vrcholové plazmatické koncentrácie po 2 hodinách vypočítané ako $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

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

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 izoenzýmu CYP3A4 a/alebo CYP2D6 zapojených do metabolizmu tramadolu môže ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívnych metabolitov.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej izotopom značenej 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 poškodennej 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.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

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 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 tramadólíum-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 na dávke závislé).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
škrobový glykolát sodný (typ A)
mastenec
stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

oxid titaničitý (E171)
indigokarmín (E132)
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (PVC film/Alu fólia): 10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 tvrdých kapsúl v škatulke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0142/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).