

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramadol Vitabalans 50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg tramadólium-chloridu (tramadoli hydrochloridum).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela, okrúhla, konvexná tableta s deliacou ryhou na jednej strane. Priemer tablety je 9 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne silnej až silnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie sa má prispôbiť intenzite bolesti a citlivosti jednotlivého pacienta.

Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia účinná dávka analgézie.

Pokiaľ nie je preskripciou stanovené inak, musí sa Tramadol Vitabalans podávať nasledovne:

Dospelí a deti od 12 rokov

Počiatočná dávka je 50-100 mg (1-2 tablety) v závislosti od intenzity bolesti. Potom môžu nasledovať dávky 50 alebo 100 mg (1 alebo 2 tablety) 3 až 4-krát denne (s odstupom 6 – 8 hodín). Pri akútnych bolestivých stavoch je zvyčajne potrebná počiatočná dávka 100 mg (2 tablety). Počiatočná dávka 50 mg (1 tableta) sa odporúča pri chronických bolestivých stavoch.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti musia vždy dostať najnižšiu dávku, ktorá poskytuje účinnú kontrolu bolesti. Celková denná dávka 400 mg sa nemá prekročiť s výnimkou mimoriadnych klinických okolností.

Tramadol Vitabalans sa nesmie podávať za žiadnych okolností dlhšie ako je nevyhnutné. Ak je vzhľadom ku povahe a závažnosti ochorenia potrebná dlhodobá liečba tramadolom, musí sa vykonávať dôkladné a pravidelné monitorovanie pacienta (v prípade potreby s prestávkami v liečbe), za účelom zistenia potreby ďalšej liečby.

Deti

Tablety Tramadolu Vitabalans nie sú vhodné pre deti do 12 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené v tejto vekovej skupine pacientov.

Starší pacienti

U pacientov do 75 rokov bez klinických príznakov hepatálnej alebo renálnej insuficiencie zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Preto, ak je to potrebné, má sa predĺžiť dávkovací interval podľa potrieb pacienta. Maximálna odporúčaná denná dávka je 300 mg.

Renálna insuficiencia/dialýza a porucha funkcie pečene

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou je eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov je potrebné starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Tramadol Vitabalans je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidnými liekmi alebo psychotropnými liekmi,
- u pacientov užívajúcich inhibitory monoaminoxidázy (MAO) alebo ktorí ich užívali posledných 14 dní (pozri časť 4.5),
- u nedostatočne liečených pacientov s epilepsiou,
- u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min),
- u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene,
- počas odvykacej liečby pacientov závislých od narkotík.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tramadol Vitabalans sa môže používať len s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov závislých na opioidných liekoch, u pacientov s poranением hlavy, u pacientov v šoku, u pacientov s poruchou vedomia nejasného pôvodu, u pacientov s poruchami dýchacieho centra alebo u pacientov so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

U pacientov citlivých na opiáty sa musí tento liek používať s opatrnosťou.

Pri liečbe pacientov s respiračnou depresiou alebo pri súbežnom podávaní CNS depresív (pozri časť 4.5) alebo ak je odporúčaná dávka výrazne prekročená (pozri časť 4.9), je potrebné dbať na možnosť respiračnej depresie, ktorú nemožno v týchto situáciách vylúčiť.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach boli hlásené konvulzie. Riziko výskytu sa môže zvyšovať, keď dávky tramadolu prekračujú odporúčanú maximálnu dennú dávku (400 mg). Navyše, tramadol môže zvyšovať riziko výskytu záchvatov u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov (pozri časť 4.5). Pacienti s epilepsiou alebo so sklonom ku záchvatom by sa mali liečiť tramadolom, len ak pre liečbu existujú závažné dôvody.

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní. U pacientov so sklonom ku nadmernému užívaniu liekov alebo ku drogovej závislosti musí byť liečba Tramadolom Vitabalans krátkodobá a vždy pod prísnyim lekársnym dohľadom.

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

Tramadol nie je vhodný na substitučnú liečbu pacientov závislých na opioidoch. Aj keď je tramadol opioidný agonista, nepotláča abstinenné príznaky pri liečbe závislosti na morfine.

Tramadol nie je vhodný na liečbu detí do 12 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené v tejto vekovej skupine pacientov (pozri časť 4.2).

Tramadol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek.

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 predpísaných 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.

Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné užívanie Tramadolu Vitabalans a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, útlmu dýchania (respiračnej depresii), kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie so sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii iné možnosti liečby. Ak sa prijme rozhodnutie predpísať Tramadol Vitabalans súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (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.

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tramadol Vitabalans sa nesmie užívať v kombinácii s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi MAO v období 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa pozorovali život ohrozujúce interakcie, postihujúce centrálny nervový systém, respiračné a kardiovaskulárne funkcie. Rovnaké interakcie medzi inhibítormi MAO a tramadolom počas liečby nemožno vylúčiť.

Súbežné podanie tramadolu a iných liekov tlmiacich CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinky na CNS (pozri časť 4.8).

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

Výsledky doposiaľ vykonaných farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (enzýmový inhibítor) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný. Súbežné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (enzýmový induktor) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dĺžku jeho trvania.

Tramadol môže indukovať kŕče a zvyšovať schopnosť vyvolať kŕče pri selektívnych inhibítoroch spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítoroch spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresívach, antipsychotikách a iných liekoch, ktoré znižujú prah záchvatov (ako je bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol).

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

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarínom) je potrebná opatrnosť, kvôli hláseniam o zvýšení protrombínového času (PT-INR) so závažným krvácaním a vznik ekchymózy u niektorých pacientov.

Iné lieky, o ktorých je známe, že inhibujú enzým CYP3A4, ako sú ketokonazol, ritonavir a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal (pozri časť 5.2).

Iné lieky, známe ako inhibítory CYP2D6, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu a ovplyvniť koncentráciu tramadolu v plazme, klinicky významné interakcie neboli hlásené (pozri časť 5.2).

V limitovaných štúdiách predoperačné a pooperačné podanie antiemetika, 5-HT₃ antagonistu ondansetronu, zvyšovalo potrebu tramadolu u pacientov s pooperačnou bolesťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Štúdie po uvedení lieku na trh nenaznačujú vplyv tramadolu na fertilitu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv tramadolu na fertilitu.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali, že vysoké dávky tramadolu majú vplyv na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Teratogénne účinky sa nepozorovali. Tramadol prechádza placentárnou bariérou. U ľudí nie je k dispozícii dostatok údajov o bezpečnom podávaní tramadolu počas gravidity. Preto sa tramadol nesmie podávať gravidným ženám.

Tramadol podávaný pred pôrodom alebo počas pôrodu nemá vplyv na kontraktilitu maternice.

U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré nie sú zvyčajne klinicky významné. Dlhodobé užívanie počas gravidity môže vyvolať neonatálny abstinenčný syndróm.

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.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj keď sa Tramadol Vitabalans užíva v odporúčaných dávkach, môže spôsobiť reakcie ako ospalosť a závraty, a tak nepriaznivo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to najmä v súvislosti s alkoholom a inými psychotropnými liekmi. Tramadol môže vyvolať tremor, poruchy videnia a vnímania. Ak sa tieto symptómy objavia, pacient nesmie viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nevoľnosť a závraty, ktoré sa prejavujú u viac ako 10% pacientov.

Klasifikácia frekvencie nežiaducich účinkov je nasledovná:

Veľmi časté:	($\geq 1/10$),
Časté:	($\geq 1/100$ to $< 1/10$),
Menej časté:	($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$),
Zriedkavé:	($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$),
Veľmi zriedkavé:	($< 1/10\ 000$)
Neznáme:	(z dostupných údajov nemožno stanoviť frekvenciu)

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: zmeny chuti do jedla

Neznáme: hypoglykémia.

Psychické poruchy:

Zriedkavé: halucinácie, zmätenosť, poruchy spánku, nesúvislý rečový prejav, úzkosť a nočné mory. Po podaní tramadolu sa môžu vyskytnúť psychické nežiaduce účinky, ktoré sa intenzitou a charakterom líšia (v závislosti od reaktivity pacienta a dĺžky liečby). Môžu zahŕňať zmeny nálady (zvyčajne eufória, občas dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne zníženie aktivity, príležitostne zvýšenie aktivity) a zmeny kognitívnych a zmyslových schopností (napr. schopnosť rozhodovať sa, poruchy vnímania).

Môžu sa vyskytnúť príznaky závislosti.

Môžu sa vyskytnúť nasledujúce abstinenčné príznaky, podobné príznakom vyskytujúcim sa pri vysadení opiátov: rozrušenie, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tras a gastrointestinálne príznaky.

Iné príznaky, ktoré sa pri vysadení tramadolu pozorovali veľmi zriedkavo, zahŕňajú: panické záchvaty, závažnú úzkosť, halucinácie, parestézie, tinnitus a nezvyčajné CNS príznaky (napr. zmätenosť, bludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závraty.

Časté: bolesti hlavy, ospalivosť.

Zriedkavé: poruchy reči, parestézia, tremor, respiračná depresia, epileptiformné kŕče, abnormálna koordinácia, samovoľné svalové kontrakcie, synkopa. Respiračná depresia sa môže vyskytnúť, ak sa významne prekročí odporúčaná dávka a pri súčasnom podávaní ďalších liekov tlmiacich CNS. (pozri časť 4.5.). Epileptiformné kŕče sa vyskytli najmä po podaní vysokých dávok tramadolu alebo pri súbežnom užívaní s liekmi, ktoré znižujú prah záchvatov (pozri časť 4.4 a 4.5.).

Neznáme: sérotonínový syndróm.

Poruchy oka

Zriedkavé: mióza, mydriáza, rozmazané videnie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté : nežiaduce účinky na reguláciu kardiovaskulárneho systému (palpitácie, tachykardia, posturálna hypotenzia alebo kolaps kardiovaskulárneho systému). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov vystavených fyzickej námahe.

Zriedkavé: bradykardia, zvýšenie krvného tlaku.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: dyspnoe.

Neznáme: štikútko, vyskytli sa prípady zhoršenia astmy, ale príčinný vzťah nebol preukázaný.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: vracanie, zápcha, sucho v ústach.

Menej časté: dvíhanie žalúdka, podráždenie gastrointestinálneho traktu (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: v ojedinelých prípadoch sa počas liečby tramadolom zaznamenali zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: potenie.

Menej časté: kožné reakcie (napr. svrbenie, kožné vyrážky, žihľavka).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: motorická slabosť.

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: poruchy močenia (ťažkosti s močením a retencia moču).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: vyčerpanosť.

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

Vo všeobecnosti sú symptómy predávkovania tramadolom podobné ako symptómy intoxikácie inými centrálné pôsobiacimi analgetikami (opioidmi). Sú to mióza, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, kŕče, respiračná depresia až respiračné zlyhanie. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba:

Aplikujú sa všeobecné život zachraňujúce opatrenia, vrátane spriechodnenia dýchacích ciest (aspirácia), udržiavania dýchania a srdcovej činnosti v závislosti od symptómov. Antidótum pri respiračnej depresii je naloxón. Pri pokusoch na zvieratách nemal naloxón žiadny vplyv na kŕče. V takých prípadoch sa má podať diazepam intravenózne.

Aktívne uhlie alebo výplach žalúdka sa odporúča do 2 hodín od predávkovania tramadolom. Dekontaminácia gastrointestinálneho traktu môže pomôcť aj v neskoršom štádiu, v prípade predávkovania extrémne veľkou dávkou alebo v prípade liekov s predĺženým uvoľňovaním.

Tramadol sa len minimálne eliminuje z krvnej plazmy hemodialýzou alebo hemofiltráciou; preto hemodialýza alebo hemofiltrácia nie sú pri akútnom predávkovaní vhodné na detoxikáciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tramadol je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum. Je neselektívnym čistým agonistom pôsobiacim na μ -, δ - a κ -opioidné receptory s vyššou afinitou k μ -receptoru. Ďalšími mechanizmami, ktoré potencujú analgetický účinok liečiva, sú inhibícia spätného vychytávania noradrenalinu do nervového zakončenia, ako aj zvýšenie uvoľňovania serotonínu.

Tramadol má antitusický účinok. Na rozdiel od morfinu, dávky analgeticky pôsobiaceho tramadolu nemajú depresívny účinok na respiráciu. Menej ovplyvnená je aj gastrointestinálna motilita. Účinky tramadolu na kardiovaskulárny systém sú obyčajne nepatrné. Účinnosť tramadolu predstavuje 1/10 (jednu desatinu) až 1/6 (jednu šestinu) účinnosti morfinu.

Pediatrická populácia

Účinky enterálneho a parenterálneho podávania tramadolu sa skúmali v klinických skúšaníach u viac než 2000 pediatrických pacientov vo veku od novorodencov do 17 rokov. Indikácie na liečbu bolesti, ktoré sa skúmali v týchto skúšaníach, zahŕňali bolesť po operácii (najmä brušnú), bolesť po chirurgickej extrakcii zubov, bolesť spôsobená zlomeninami, popáleninami a traumami, a tiež iné bolestivé stavy vyžadujúce liečbu analgetikami počas najmenej 7 dní.

Pri jednorázových dávkach do 2 mg/kg alebo viacnásobných dávkach do 8 mg/kg za deň (maximálne 400 mg za deň) bola účinnosť tramadolu vyššia ako u placebo a vyššia alebo rovnaká ako u paracetamolu, nalbufínu, petidínu a nízkej dávky morfinu. Uskutočnené klinické skúšaníach 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

Viac ako 90 % tramadolu sa po perorálnom podaní absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je

približne 70% bez ohľadu na príjem potravy. Rozdiel medzi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným tramadolom je pravdepodobne spôsobený slabým efektom prvého prechodu pečeňou (first-pass effect). Efekt prvého prechodu po perorálnom podaní je maximálne 30%. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli približne 2 hodiny po perorálnom podaní tramadolu.

Tramadol má vysokú afinitu ku tkanivám (distribučný objem je 203 + 40 l). Približne 20% sa viaže na plazmatické proteíny.

Tramadol prestupuje hematoencefalickou a placentárnou bariérou. V materskom mlieku sa nachádzajú len veľmi malé množstvá liečiva (približne 0,1 %) a jeho O-demetyl derivátu (približne 0,02% aplikovanej dávky).

V ľudskom organizme sa tramadol metabolizuje najmä N- a O- demetyláciou a konjugáciou výsledných produktov z O-demetylácie s kyselinou glukurónovou. Farmakologicky aktívny je len O-demetyltramadol. Existujú značné interindividuálne kvantitatívne rozdiely medzi ostatnými metabolitmi. Doposiaľ sa zistilo v moči 11 metabolitov. Pokusy na zvieratách ukázali, že O-demetyltramadol je 2 až 4-krát účinnejší ako pôvodné liečivo. Jeho polčas je 7,9 hodín (v rozmedzí 5,4 – 9,6 hod.) a je podobný ako pre tramadol.

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.

Tramadol a jeho metabolity sa takmer úplne vylučujú obličkami. Kumulatívne vylučovanie močom dosahuje 90% z celkovej rádioaktivity podanej dávky. Polčas eliminácie je približne 6 hodín, nezávisle od spôsobu podania. U pacientov nad 75 rokov sa môže predĺžiť približne 1,4-krát. U pacientov s cirhózou pečene je polčas eliminácie predĺžený u tramadolu na 13,3 ± 4,9 hodín a u O-demetyltramadolu na 18,5 ± 9,4 hodín; v extrémnych prípadoch u tramadolu na 22,3 hodín a u O-demetyltramadolu na 36 hodín. U pacientov s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 5 ml/min) sa zistili hodnoty u tramadolu 11 ± 3,2 hodiny a u O-demetyltramadolu 16,9 ± 3 hodiny; vo výnimočnom prípade u tramadolu 19,5 hodín a u O-demetyltramadolu 43,2 hodiny.

V rámci terapeutického rozmedzia dávok má tramadol lineárny farmakokinetický profil.

Vzťah medzi sérovými koncentraciami a analgetickým účinkom závisí od dávky, výrazne sa však líši v jednotlivých prípadoch. Účinná sérová koncentrácia je obvykle 100-300 ng/ml.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika tramadolu a O-demetyltramadolu po jednorázovom a viacnásobnom perorálnom podaní u jedincov vo veku 1 až 16 rokov bola vo všeobecnosti, po úprave dávky podľa telesnej 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 farmakokinetika tramadolu a O-demetyltramadolu tiež skúmala, avšak nebola úplne charakterizovaná. Informácie zo štúdií v tejto vekovej skupine naznačujú, že miera tvorby O-demetyltramadolu prostredníctvom CYP2D6 u novorodencov kontinuálne zvyšuje a úroveň aktivity CYP2D6 ako u dospelých sa dosahuje vo veku okolo 1 roka. Navyše nevyvinuté systémy glukuronidácie a nevyvinutá obličková funkcia môžu viesť k pomalej eliminácii a akumulácii O-demetyltramadolu u detí do 1 roka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu počas 6 – 26 týždňov u potkanov a psov a po perorálnom podaní 12 mesiacov u psov, hematologické, klinické-chemické a histologické vyšetrenia nepreukázali žiadny dôkaz zmien súvisiacich s liečivom. Centrálné nervové prejavy sa objavili iba po vysokých dávkach, významne vyšších ako terapeutické rozmedzie: nepokoj, salivácia, konvulzie a zníženie telesnej hmotnosti. Potkany tolerovali perorálnu dávku 20 mg/kg telesnej

hmotnosti a psy 10 mg/kg telesnej hmotnosti a psy tolerovali rektálne dávky 20 mg/kg telesnej hmotnosti bez akýchkoľvek reakcií.

U potkanov dávky tramadolu nad 50 mg/kg/deň spôsobovali toxické účinky u samíc a zvyšovali neonatálnu mortalitu. U mláďat sa poškodenie prejavovalo v podobe porúch osifikácie a spomalenia otvárania vagíny a očí. Fertilita samcov a samíc nebola narušená. U gravidných samíc kráľika boli tieto toxické zmeny pozorované od dávky viac než 125 mg/kg/deň spolu s anomáliami kostry mláďat.

V niektorých *in vitro* testoch sa zistili mutagénne účinky. Ale *in vivo* testy nepreukázali žiadne mutagénne účinky. Podľa doterajších poznatkov sa liečivo tramadol môže klasifikovať ako nemutagénna látka.

Karcinogénny potenciál tramadólum-chloridu bol testovaný na potkanoch a myšiach. Štúdie na potkanoch nepreukázali zvýšenie počtu tumorov v súvislosti s podávaním tohto liečiva. V štúdiách na myšiach sa u samcov zistil zvýšený výskyt adenómov pečeneových buniek (nesignifikantný, od dávky závislý, nárast pri dávke nad 15 mg/kg) a u samíc sa zistil zvýšený počet pľúcnych tumorov vo všetkých dávkových skupinách (signifikantný, ale nezávislý od veľkosti dávky).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
karboxymetylškrob A, sodná soľ

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

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 a 300 tabliet v blistri (PVC/AL).
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vitalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FÍNSKO
Tel: +358 (3) 615600

Fax: +358 (3) 6183130

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0395/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. októbra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022