

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramabene
100 mg/ml perorálne roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml perorálnych roztokových kvapiek obsahuje 100 mg tramadólium-chloridu.
Jeden ml perorálnych roztokových kvapiek = 40 kvapiek = 8 stlačení dávkovacej pumpy.

Fľaša s kvapkacím uzáverom (10 ml, 30 ml, 100 ml):
Jedna kvapka obsahuje 2,5 mg tramadólium-chloridu.

Fľaša s dávkovacou pumpou (100 ml):
Jedno stlačenie dávkovacej pumpy zodpovedá 12,5 mg tramadólium-chloridu.

Jedno stlačenie dávkovacej pumpy zodpovedá 5 kvapkám z fľaše s kvapkacím uzáverom.

Pomocné látky so známym účinkom: hydroxystearoylmakrogol-glycerol (5 mg v 1 ml perorálnych roztokových kvapiek) a benzylalkohol (0,245 mg v 1 ml perorálnych roztokových kvapiek).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálne roztokové kvapky.
Číry bezfarebný až slabozltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akútne i chronické stredne silné až silné bolesti rôzneho pôvodu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má nastaviť individuálne a prispôbiť intenzite bolesti a individuálnej odpovedi každého pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgetika. Celková denná dávka nemá presiahnuť 400 mg tramadólium-chloridu, s výnimkou špeciálnych klinických okolností.

Tramabene perorálne roztokové kvapky sa užívajú nasledovne:

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov

Pri stredne silných bolestiach sa podáva ako jednotlivá dávka 50 mg tramadólum-chloridu (20 kvapiek alebo 4 streky). Ak v priebehu 30 - 60 minút bolesť neustúpi, podá sa ďalšia jednotlivá dávka 50 mg (20 kvapiek alebo 4 streky) tramadólum-chloridu. Ďalšie dávky sa podávajú v intervaloch 4 - 6 hodín až do dennej dávky 400 mg (160 kvapiek alebo 32 strekov). V prípade, že sa pri silných bolestiach očakáva potreba vyššej dávky, podáva sa ako jednotlivá dávka 100 mg tramadólum-chloridu (40 kvapiek alebo 8 strekov). Pri chronických bolestiach postačuje dávka 50 mg (20 kvapiek alebo 4 streky).

Deti od 1 roka

Deťom od 1 roka sa podáva ako jednotlivá dávka 1 - 2 mg tramadólum-chloridu/kg telesnej hmotnosti. Denná dávka je 4 - 8 mg/kg rozdelená do 3 - 4 dávok. Nesmie sa prekročiť celková denná dávka 8 mg tramadólum-chloridu na kg telesnej hmotnosti alebo 400 mg tramadólum-chloridu, podľa toho, ktorá je nižšia (pozri časť 5.1).

Liek Tramabene nie je vhodný na liečbu detí mladších ako 1 rok.

Pri použití u detí sa pre presnejšie určenie dávky lieku vo vzťahu k telesnej hmotnosti odporúča podávať liek Tramabene radšej z fľaše s kvapkacím uzáverom ako z fľaše s dávkovacou pumpou.

V nasledujúcej tabuľke je uvedený návod pre dávkovanie v závislosti od telesnej hmotnosti u detí od 1 roka:

Vek	Telesná hmotnosť	Počet kvapiek pre jednotlivú dávku (1-2 mg/kg)
1 rok	10 kg	4 - 8
3 roky	15 kg	6 - 12
6 rokov	20 kg	8 - 16
9 rokov	30 kg	12 - 24
11 rokov	45 kg	18 - 36

Obsah tramadólum-chloridu v jednotlivých kvapkách:

Počet kvapiek	Tramadólum-chlorid
1 kvapka	2,5 mg
5 kvapiek	12,5 mg
10 kvapiek	25 mg
15 kvapiek	37,5 mg
20 kvapiek	50 mg
25 kvapiek	62,5 mg
30 kvapiek	75 mg
35 kvapiek	87,5 mg
40 kvapiek	100 mg

Liek Tramabene je dostupný vo fľaši s kvapkacím uzáverom alebo vo fľaši s dávkovacou pumpou. Jedno stlačenie dávkovacej pumpy nezodpovedá 1 kvapke lieku z fľaše s kvapkacím uzáverom. Presnejšie informácie pozri v nižšie uvedenej tabuľke:

Počet stlačení	Množstvo tramadólum-chloridu	Zodpovedajúci počet kvapiek
1 stlačenie	12,5 mg	5 kvapiek
2 stlačenia	25 mg	10 kvapiek
3 stlačenia	37,5 mg	15 kvapiek
4 stlačenia	50 mg	20 kvapiek

5 stlačení	62,5 mg	25 kvapiek
6 stlačení	75 mg	30 kvapiek
7 stlačení	87,5 mg	35 kvapiek
8 stlačení	100 mg	40 kvapiek

Renálna insuficiencia/dialýza a hepatálna insuficiencia

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou môže byť eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa odporúča starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi dávkami podľa potrieb pacienta.

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Perorálne roztokové kvapky sa užívajú s malým množstvom tekutiny alebo nakvapkané na kocke cukru a možno ich užívať nezávisle od jedla.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom Tramabene 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 hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Dĺžka podávania

Tramadol sa nemá za žiadnych okolností podávať dlhšie, ako je terapeuticky potrebné. Pri liečbe dlhšie trvajúcej bolesti sú potrebné pravidelné kontroly v skrátených intervaloch (pokiaľ je to potrebné s prestávkami v liečbe) na určenie, či a v akých dávkach je ďalšia liečba liekom Tramabene kvapky potrebná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna intoxikácia alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými látkami.
- Podávanie súbežne s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) alebo skôr ako 14 dní po ukončení ich užívania (pozri časť 4.5).
- Podávanie pri epilepsii, ktorá nie je adekvátne kontrolovaná liečbou.
- Použitie pri substitučnej liečbe drogovej závislosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek Tramabene sa má 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 opatrne je možné liek podávať pacientom citlivým na opioidy.

Súbežné užívanie lieku Tramabene 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 lieku Tramabene 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).

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 súbežne užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku záchvatom kŕčov sa môže podávať tramadol iba vo výnimočnom prípade.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Tramabene, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie lieku Tramabene môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie lieku Tramabene 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 liekom Tramabene 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 zväzť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Pacientom so sklonom k nadmernému užívaniu liekov alebo pacientom závislým na liekoch sa má liek Tramabene podávať len krátkodobo a pod prísny lekársky dohľadom.

Keď pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, odporúča sa vysadiť dávku postupne, aby sa zabránilo abstinenčným príznakom.

Liek Tramabene nie je vhodný ako substitučná liečba pre pacientov závislých na opioidoch. Hoci je tramadol agonista opioidov, nepotláča abstinenčné príznaky po vysadení morfinu.

Liek Tramabene sa nesmie užívať 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 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, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácia	Prevalencia (%)
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	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 adenodektómii 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 užívať 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 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 zväziť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Tramabene obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol, benzylalkohol a sodík

Hydroxystearoylmakrogol-glycerol môže vyvolať žalúdočne ťažkosti a hnačku.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí. Vysoké množstvá sa majú užívať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml perorálnych roztokových kvapiek, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tramabene sa nemá podávať súbežne 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 s inhibítormi MAO nemožno vylúčiť ani pri liečbe liekom Tramabene.

Súbežné podanie lieku Tramabene s inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinok 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).

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

Výsledky farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (enzymatický inhibítor) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný.

Súbežné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (enzymatický induktor) 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 užívanie tramadolu a sérotonínergnych 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 opatnosť a starostlivé monitorovanie pacientov, pretože u niektorých pacientov sa vyskytlo zvyšovanie INR s významným krvácaním a vznikom ekchymózy.

Ostatné inhibítory CYP3A4 (ako sú ketonazol a erytromycín) môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus jeho 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. Tramadol prechádza placentou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity. Preto gravidné ženy nemajú užívať liek Tramabene.

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 laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné pri 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

Tramadol môže aj pri užívaní podľa odporúčania vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidla a obsluhu strojov. Toto sa vyskytuje hlavne v spojitosti s psychotropnými látkami, najmä s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov 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 (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 súbežne 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 súbežnom podaní liekov, ktoré znižujú prah kŕčových záchvatov (pozri časti 4.4 a 4.5).

Neznáme: sérotonínový syndróm.

Psychické poruchy

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

Po podaní tramadolu 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).

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 príznaky. Medzi ostatné príznaky, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: záchvaty paniky, ťažká úzkosť, halucinácie, parestézie, tinitus a nezvyčajné CNS príznaky (zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

Poruchy oka

Zriedkavé: mióza, mydriáza, rozmazané videnie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: zápcha, sucho v ústach, vracanie.

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: svalová 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 retencia moču).

Poruchy imunitného systému

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava.

Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku Tramabene 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

Príznaky

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť príznaky podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, 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. Antidotum pri depresii dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na kŕče. V týchto prípadoch sa má podať intravenózne diazepam.

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 alebo u foriem s predĺženým uvoľňovaním.

Tramadol sa len minimálne eliminuje zo séra hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie kvapkami tramadolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, anodyná, ATC kód: N02AX02.

Tramadol je centrálne 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 noradrenalinu a zvýšenie uvoľňovania sérotonínu.

Tramadol má antitusický účinok. Na rozdiel od morfinu, analgetické dávky tramadolu presahujúce terapeutické rozmedzie nemajú depresívny účinok na dýchanie. Taktiež gastrointestinálna motilita je menej ovplyvnená. Účinky na kardiovaskulárny systém sú skôr mierne. Účinnosť tramadolu je 1/10 až 1/6 účinnosti morfinu.

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 traum 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, nalbufinu, petidínu 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

Neexistuje zásadný rozdiel medzi farmakokinetikou tramadolu v tabletách, perorálnom roztoku a u kapsúl so zreteľom na biologickú dostupnosť podľa merania AUC. Zistil sa 10 % rozdiel C_{max} medzi kapsulami a tabletami. U perorálnych kvapiek je maximálna plazmatická koncentrácia C_{max} po 1 hodine, u tabliet po 1,5 hodine, u kapsúl po 2,2 hodinách, čo poukazuje na rýchlu absorpciu perorálnych tekutých foriem.

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

Distribúcia

Tramadol prestupuje hematoencefalickou a placentárnou bariérou. Veľmi malé množstvo liečiva a jeho O-demetylovaného derivátu bolo nájdené v materskom mlieku (0,1 % a 0,02 % aplikovanej dávky).

Biotransformácia

U ľudí sa tramadol prevažne metabolizuje 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 pôvodná látka. Jeho polčas $t_{1/2\beta}$ (6 zdravých 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 dávky. Polčas eliminácie $t_{1/2,\beta}$ je približne 6 hodín, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4-krát. V prípade poškodenej funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) a $18,5 \pm 4,9$ h (O-desmetyltramadol), v krajnom prípade 22,3 h a 36 h. U pacientov s renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 5 ml/min) boli tieto hodnoty $11 \pm 3,2$ h a $16,9 \pm 3$ h, v krajnom prípade 19,5 h a 43,2 h.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Vzťah medzi sérovými koncentráciami 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 pomalej 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 po dobu 12 mesiacov sa neobjavili v súvislosti s liečivom žiadne zmeny v hematologických, biochemických a histologických vyšetreniach. Po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah sa vyskytli 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 sa pozorovali 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. Štúdie na potkanoch nepreukázali žiadne zvýšenie výskytu tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdií 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 vo všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie na dávke závislé).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol 85%
hydroxystearoylmakrogol-glycerol
sodná soľ sacharínu
cyklamát sodný
silica mäty piepornej

smotanová aróma (obsahuje benzylalkohol)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom otvorení: 1 rok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z hnedého skla s dávkovacou pumpou, fľaša z hnedého skla s kvapkacím a bezpečnostným uzáverom, písomná informácia pre používateľa a papierová škatuľka.

Obsah balenia:

Fľaša z hnedého skla s kvapkacím a bezpečnostným uzáverom:
10 ml, 30 ml a 100 ml.

Fľaša z hnedého skla s dávkovacou pumpou:
100 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Spôsob použitia fľaše s kvapkacím uzáverom

Fľaša s kvapkacím uzáverom má bezpečnostný uzáver, ktorý zabraňuje otvoreniu fľaše deťmi. Fľaša sa otvorí stlačením uzáveru smerom dole a následným odsrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek. Počas kvapkania sa fľaša drží kolmo smerom nadol. Po použití sa fľaša opäť pevne uzavrie zaskrutkovaním bezpečnostného uzáveru.

Spôsob použitia fľaše s dávkovacou pumpou

Fľaša má mechanickú dávkovaciu pumpu. Pred prvým použitím sa pumpa niekoľkokrát stlačí, kým nedôjde k vystreknutiu tekutiny (toto je z technických dôvodov nevyhnutné, aby sa naplnil mechanizmus pumpy).

Pri meraní dávky sa pod ústím pumpy podrží vhodná nádobka (lyžica, pohárik a pod.) a pumpa sa stlačí toľkokrát, koľkokrát je to potrebné podľa odporúčanej dávky (1 stlačenie uvoľní množstvo obsahujúce 12,5 mg tramadólum-chloridu).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0120/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. októbra 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024