

Sp. zn. sukls140485/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramadol Krka 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tramadoli hydrochloridum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 2,38 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

tableta s prodlouženým uvolňováním

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým označením T1 na jedné straně tablety.
Průměr tablety: přibližně 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

Přípravek Tramadol Krka je indikován u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování musí být upraveno podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta. Obecně má být k léčbě bolesti vybrána nejnižší možná účinná dávka. Celková denní dávka léčivé látky nemá překročit 400 mg s výjimkou zvláštních případů.

Pokud není předepsáno jinak, má být přípravek Tramadol Krka podáván následujícím způsobem:

Dospělí a dospívající od 12 let

Obvyklá počáteční dávka je 50–100 mg tramadol-hydrochloridu 2× denně, ráno a večer. Pokud je požadována počáteční dávka nižší než 100 mg, má být použit alternativní přípravek obsahující tramadol-hydrochlorid. Pokud je úleva od bolesti nedostatečná, může být dávka zvýšena na 150 mg nebo 200 mg tramadol-hydrochloridu 2× denně (viz bod 5.1).

Děti

Přípravek Tramadol Krka není vhodný pro děti do 12 let.

Starší pacienti

Úprava dávkování není obvykle nutná u pacientů do 75 let bez klinických projevů poruchy funkce ledvin nebo jater. U pacientů nad 75 let může být eliminace prodloužena. Proto je v nezbytných případech nutné prodloužit dávkovací interval podle potřeb pacienta.

Renální insuficience/dialýza a hepatální insuficience

U pacientů s renální a/nebo hepatální insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami. V případě těžké renální a/nebo hepatální insuficience se tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Tramadol Krka nedoporučují.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se mají polykat vcelku, s dostatečným množstvím tekutiny, nekousají se, ani se nedělí a lze je užívat nezávisle na jídle.

Délka léčby

Tramadol se nemá za žádných okolností podávat déle, než je absolutně nezbytné. Jestliže je vzhledem k povaze a závažnosti onemocnění nutná dlouhodobá léčba bolesti tramadolem, pak se má pečlivě a pravidelně vyhodnocovat (s přestávkami v léčbě, je-li třeba) zda a v jakém rozsahu je další léčba potřebná.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Tramadol Krka má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu tramadolem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresse primárního onemocnění (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Tramadol Krka je kontraindikován:

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- při akutní otravě alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo jinými psychotropními léčivými přípravky,
- u pacientů, kterým jsou podávány inhibitory MAO nebo během 14 dnů od jejich vysazení (viz bod 4.5),
- u pacientů s epilepsií, která není léčbou dostatečně kontrolována,
- k léčbě drogové závislosti.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tramadol lze podávat jen s obzvláštní opatrností pacientům závislým na opioidech, pacientům s poraněním hlavy, v šoku, se sníženým stupněm vědomí nejasného původu, pacientům s poruchami dýchacího centra nebo dýchacích funkcí a pacientům se zvýšeným nitrolebním tlakem.

U pacientů senzitivních na opioidy musí být tramadol podáván s opatrností.

U některých pacientů užívajících tramadol v doporučeném dávkování byly hlášeny epileptické záchvaty. Riziko jejich výskytu může být zvýšeno při překročení doporučených denních dávek (400 mg). Navíc souběžné podávání tramadolu s léky snižujícími práh pro vznik křečí může zvýšit riziko jejich vzniku (viz bod 4.5). Pacienti s epilepsií nebo s náchylností k záchvatům mají být léčeni tramadolem jen v závažných případech.

Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s respirační depresí nebo při souběžném podávání s léky tlumícími CNS (viz bod 4.5) nebo pokud je významně překročena doporučená dávka (viz bod 4.9), neboť v těchto případech nelze vyloučit možnost respirační deprese.

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících tramadol v kombinaci s dalšími serotonergními přípravky nebo samostatně byl hlášen serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.5, 4.8 a 4.9).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními přípravky klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a při zvyšování dávky. Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti příznaků zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vysazení serotonergních léčivých přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Adrenální insuficience

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní adrenální insuficienci, která vyžaduje sledování a glukokortikoidní substituční léčbu. Příznaky akutní nebo chronické nedostatečnosti nadledvin mohou zahrnovat např. závažnou bolest břicha, nauzeu a zvracení, nízký krevní tlak, mimořádnou únavu, sníženou chuť k jídlu a úbytek tělesné hmotnosti.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Tramadol Krka, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Tramadol Krka může vést k poruše z užívání opioidů. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Tramadol Krka může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Tramadol Krka a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. I když je tramadol agonistou opioidů, nepotlačuje po vysazení morfinu abstinenční příznaky.

Současné užívání tramadolu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Tramadol Krka současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Pokud u pacienta již léčba tramadolem není nutná, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinčním příznakům.

Metabolismus CYP2D6

Tramadol je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu enzym chybí úplně, nemusí být dosaženo odpovídajícího analgetického účinku. Odhady naznačují, že tímto deficitem trpí až 7 % kavkazské populace. Pokud však pacient patří mezi ultrarychlé metabolizátory, existuje riziko rozvoje nežádoucích účinků opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách.

Mezi obecné příznaky opioidní toxicity patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzea, zvracení, zácpa a snížená chuť k jídlu. V závažných případech se může jednat o příznaky oběhového a respiračního útlumu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence (%)
africká/etiopská	29 %
afroamerická	3,4–6,5 %
asijská	1,2–2 %
kavkazská	3,6–6,5 %
řecká	6,0 %
maďarská	1,9 %
severoevropská	1–2 %

Pooperační použití u dětí

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný pooperačně dětem po tonzilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedl ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám. Při podávání tramadolu dětem k úlevě od pooperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivé monitorování symptomů opioidní toxicity, včetně respirační deprese.

Děti se zhoršenou respirační funkcí

Tramadol se nedoporučuje používat u dětí, u nichž může být respirační funkce narušena, včetně dětí s neuromuskulárními chorobami, závažnými kardiologickými nebo respiračními onemocněními, infekcemi horních cest dýchacích nebo plic, mnohočetnými úrazy a dětí podstupujících rozsáhlé chirurgické zákroky. Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tramadol se nesmí podávat souběžně s inhibitory MAO (viz bod 4.3).

U pacientů, léčených inhibitory MAO 14 dnů před podáním opioidu pethidinu, byly pozorovány život ohrožující interakce postihující centrální nervový systém, respirační a kardiovaskulární funkce. Stejně interakce s inhibitory MAO nelze vyloučit během léčby přípravkem Tramadol Krka.

Současné podávání tramadolu s jinými přípravky tlumícími centrální nervovou soustavu včetně alkoholu může zesilovat účinky na CNS (viz bod 4.8).

Výsledky dosud provedených farmakokinetických studií ukazují, že vznik klinicky relevantních interakcí při souběžném nebo předchozím podávání cimetidinu (enzymatický inhibitor) není pravděpodobný.

Souběžné nebo předchozí podávání karbamazepinu (enzymatického induktoru) může snížit analgetický účinek a zkrátit dobu působení.

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného (viz bod 4.4).

Současné užívání přípravku Tramadol Krka s gabapentiny (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí u selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších léčivých přípravků snižující práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).

Současné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léčivých přípravků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).

Opatrnosti je třeba při souběžném podávání tramadolu a kumarinových derivátů (např. warfarinu), protože u několika pacientů bylo hlášeno zvýšení INR se závažným krvácením a vznikem ekchymóz.

Ostatní léčivé látky inhibující CYP3A4, jako ketokonazol a erythromycin, mohou potlačovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a pravděpodobně také jeho aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl hodnocen (viz bod 4.8).

V omezeném počtu klinických hodnocení s předoperačním a pooperačním podáním antiemetika ondansetronu, antagonisty 5-HT₃ receptorů, byla u pacientů s pooperační bolestí zvýšená potřeba tramadolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly, že velmi vysoké dávky tramadolu ovlivňují vývoj orgánů, osifikaci a novorozeneckou mortalitu. Tramadol prochází placentou. Pro použití tramadolu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Tramadol se proto nemá těhotným ženám podávat.

Tramadol podávaný před a/nebo v průběhu porodu neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vést ke změnám dechové frekvence, které obvykle nejsou klinicky významné. Dlouhodobé užívání v těhotenství může u novorozence vést ke vzniku abstinčních příznaků.

Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užití matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užití matkou upravené dle hmotnosti matky. Z tohoto důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

Fertilita

Po uvedení na trh nebyly pozorovány nežádoucí účinky tramadolu na fertilitu. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky tramadolu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol může i v případě dodržení doporučeného dávkování způsobit ospalost a závrať, může zhoršit reakce řidičů a obsluhy strojů. To platí zejména ve spojení s jinými psychotropními látkami, zejména s alkoholem.

Tento přípravek může narušit kognitivní funkce a může ovlivnit schopnost pacienta bezpečně řídit.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení četnosti nežádoucích účinků je následující:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky je nauzea a závrať, obojí se vyskytuje u více než 10 % pacientů.

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaxe.	
Poruchy metabolismu a výživy				Změny chuti k jídlu.	Hypoglykemie.
Psychiatrické poruchy				Halucinace, stavy zmatenosti, poruchy spánku, delirium, úzkost a noční můry. Po podání tramadolu se u jednotlivých pacientů mohou vyskytnout psychické nežádoucí účinky, které se můžou lišit v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a délce léčby). Patří sem změny nálad	

				<p>(obvykle euforie, vzácněji dysforie), změny aktivity (obvykle snížení, vzácněji zvýšení) a změny kognitivní a senzorické kapacity (např. způsobu rozhodování, percepční poruchy). Může dojít ke vzniku lékové závislosti¹. Mohou se objevit abstinenční příznaky podobné příznakům z vysazení u opioidů, jako jsou: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, tremor a gastrointestinální symptomy. Velmi vzácně byly zaznamenány další příznaky po vysazení tramadolu, jako jsou: záchvaty paniky, závažná úzkost, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky (např. stavy zmatenosti, bludy, depersonalizace, derealizace a</p>	
--	--	--	--	---	--

				paranoia).	
Poruchy nervového systému	Závrať.	Bolest hlavy, somnolence.		Poruchy řeči, parestezie, třes, epileptiformní záchvaty, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace, synkopa. Křeče se objevily hlavně po podání vysokých dávek tramadolu nebo po souběžné léčbě přípravky, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (viz body 4.4 a 4.5).	Serotoninový syndrom.
Poruchy oka				Mióza, mydriáza, rozmazané vidění.	
Srdeční poruchy			Ovlivnění kardiovaskulárního systému (palpitace, tachykardie). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u nemocných vystavených zvýšené tělesné zátěži.	Bradykardie.	
Cévní poruchy			Ovlivnění kardiovaskulárního systému (posturální hypotenze nebo kardiovaskulární kolaps). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u nemocných		

			vystavených zvýšené tělesné zátěži.		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Respirační deprese, dyspnoe. Při významném překročení doporučených dávek a souběžném podávání jiných centrálně tlumivých látek (viz bod 4.5) může dojít k respirační depresi. Bylo popsáno zhoršení projevů astmatu, kauzální vztah však nebyl prokázán.	Škytavka.
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zácpa, sucho v ústech, zvracení.	Říhání; gastrointestinální diskomfort (pocit tlaku v žaludku, nadýmání), průjem		
Poruchy jater a žlučových cest					V několika ojedinelých případech byla v časové souvvislosti s terapií tramadolem popsána přechodná zvýšení hodnot jaterních enzymů.
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Hyperhidróz a.	Kožní reakce (např. pruritus, vyrážka, kopřivka).		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Motorická slabost.	
Poruchy ledvin a močových cest				Poruchy mikce (dysurie a retence moči).	
Celkové		Únava.			

poruchy a reakce v místě podání					
Vyšetření				Zvýšený krevní tlak.	

¹ Opakované užívání přípravku Tramadol Krka, a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Po intoxikaci tramadolem lze očekávat v zásadě stejné příznaky, jako po předávkování jinými centrálně působícími analgetiky (opioidy). Příznaky zahrnují zejména miózu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče, respirační depresi až zástavu dechu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Léčba

Obecně se aplikují opatření bezodkladné péče. Udržujte volné dýchací cesty (riziko aspirace!), udržení dýchání a krevního oběhu v závislosti na symptomech. Antidotem při respirační depresi je naloxon. V pokusech na zvířatech naloxon neovlivnil křeče. V takových případech se musí podat intravenózně diazepam.

V případě perorální intoxikace je doporučena detoxikace trávicího traktu s použitím aktivního uhlí nebo výplachem žaludku pouze během 2 hodin po užití tramadolu. Detoxikace trávicího traktu v pozdější době může být užitečná v případě intoxikace enormně velkými dávkami nebo po užití lékových forem s prodlouženým uvolňováním.

Hemodialýza nebo hemofiltrace odstraní tramadol ze séra jen minimálně. Proto samotná hemodialýza nebo hemofiltrace k léčbě akutní intoxikace přípravkem Tramadol Krka není vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiné opioidy. ATC kód: N02AX02

Mechanismus účinku

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Je to neselektivní čistý agonista opioidních receptorů μ -, δ - a κ -, s vyšší afinitou k μ -receptoru. Další mechanismy, které přispívají k analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání norepinefrinu v neuronech a zvyšování uvolňování serotoninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tramadol má antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nepůsobí analgetické dávky tramadolu v širokém rozmezí útlum dechového centra. Také je méně ovlivněna gastrointestinální motilita. Účinky na kardiovaskulární systém jsou spíše mírné. Účinnost tramadolu je uváděna jako 1/10 (desetina) až 1/6 (šestina) účinnosti morfinu.

Pediatrická populace

Účinek enterálního a parenterálního podání tramadolu byl zkoumán v klinických studiích u více než 2000 pediatrických pacientů, ve věku od novorozenců do 17 let. Léčba bolesti byla sledována ve studiích bolesti po operaci (především abdominální), po chirurgické extrakci zubu, z důvodu zlomenin, popálenin a traumat a ostatních bolestivých stavů, které vyžadují analgetickou léčbu po dobu nejméně 7 dní.

Po jednorázovém podání dávek až 2 mg/kg nebo po opakovaném podání dávek až 8 mg/kg za den (až k maximální dávce 400 mg denně) byla shledána účinnost tramadolu superiorní vůči placebo a superiorní nebo ekvivalentní paracetamolu, nalbufinu, pethidinu a nízkým dávkám morfinu. Provedené studie potvrdily účinnost tramadolu. Bezpečnostní profil tramadolu byl obdobný u dospělých a pediatrických pacientů starších 1 roku (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Více než 90 % tramadol-hydrochloridu je po perorálním podání absorbováno. Průměrná absolutní biologická dostupnost je přibližně 70 % bez ohledu na souběžný příjem potravy. Rozdíl mezi absorbovaným a nemetabolizovaným biologicky dostupným tramadolem je dán nejspíše nízkým first-pass efektem. First-pass efekt je po perorálním podání nejvýše 30 %.

Distribuce

Po podání 100mg tablet s prodlouženým uvolňováním tramadol-hydrochloridu je maximální koncentrace v séru $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/ml dosažena po 4,9 hodinách. Po podání 200mg tablet s prodlouženým uvolňováním tramadol-hydrochloridu je maximální koncentrace v séru $C_{max} = 260 \pm 62$ ng/ml dosažena po 4,8 hodinách.

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Vazba na plazmatické proteiny činí přibližně 20 %.

Tramadol prochází hematoencefalickou a placentární bariérou. Velmi malá množství léčivé látky a jejího O-desmethyl derivátu se nachází v mateřském mléce (0,1 % a 0,02 % podané dávky).

Biotransformace

Tramadol se u člověka metabolizuje především prostřednictvím N- a O-demethylace a konjugace O-demethylačních produktů s kyselinou glukuronovou. Farmakologicky aktivní je pouze O-desmethyltramadol. Mezi dalšími metabolity existují značné kvantitativní interindividuální rozdíly. Doposud bylo v moči nalezeno jedenáct metabolitů. V pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že O-desmethyltramadol je 2–4×účinnější než původní látka. Jeho poločas $t_{1/2,B}$ (u 6 zdravých dobrovolníků) je 7,9 hodiny (rozmezí 5,4–9,6 hodiny) a je v podstatě podobný tramadolu.

Plazmatická koncentrace tramadolu může být ovlivněna inhibicí jednoho anebo obou izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6, účastnících se biotransformace tramadolu nebo jeho aktivních metabolitů.

Eliminace

Tramadol a jeho metabolity jsou téměř úplně vylučovány ledvinami. Kumulativní močová exkrece činí 90 % celkové radioaktivity podané dávky. Eliminační poločas $t_{1/2,B}$ je přibližně 6 hodin, bez ohledu na způsob podání. U pacientů nad 75 let může být prodloužen přibližně 1,4násobně. V případě poruchy funkce jater a ledvin může být poločas nepatrně prodloužen. U pacientů s jaterní cirhózou byl zjištěn eliminační poločas 13,3±4,9 h (tramadol) a 18,5±9,4 h (O-desmethyltramadol), v extrémních případech dosáhl hodnot 22,3 resp. 36 hodin. U nemocných s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 5 ml/min) byly hodnoty eliminačního poločasu 11±3,2 h a 16,9±3 h, extrémní hodnoty dosáhly 19,5 h resp. 43,2 h.

Linearita/nelinearita

Tramadol má v terapeutickém dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetický profil.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Vztah mezi sérovými koncentracemi a analgetickým účinkem je závislý na dávce, avšak v ojedinělých případech se podstatně liší. Obvykle je účinná sérová koncentrace 100–300 ng/ml.

Pediatrická populace

Bylo zjištěno že u pacientů ve věku 1 rok až 16 let je farmakokinetika tramadolu a O-desmethyltramadolu po jednorázovém nebo opakovaném perorálním obecně podobná farmakokinetice u dospělých, po adjustaci dávky podle tělesné hmotnosti, ale s vyšší interindividuální variabilitou u dětí ve věku 8 let a mladších.

U dětí do 1 roku byla farmakokinetika tramadolu a O-desmethyltramadolu zkoumána, avšak nebyla plně charakterizována. Dle informací ze studií zahrnujících tuto věkovou skupinu se u novorozenců rychlost tvorby O-desmethyltramadolu cestou CYP2D6 plynule zvyšuje a předpokládá se, že asi v 1 roce je dosaženo stejné aktivity CYP2D6 jako u dospělých. Kromě toho, nezralý systém glukuronidace a renálních funkcí může vést k pomalé eliminaci a akumulaci O-desmethyltramadolu u dětí do 1 roku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaném perorálním a parenterálním podávání tramadolu potkanům a psům po dobu 6-26 týdnů a po perorálním podávání tramadolu psům po dobu 12 měsíců nebyly při hematologických, klinicko-chemických a histologických vyšetřeních popsány žádné změny související s podávanou látkou. Pouze po vysokých dávkách, zřetelně převyšujících terapeutické rozmezí, se vyskytly projevy z ovlivnění centrálního nervového systému: neklid, slinění, křeče a úbytek tělesné hmotnosti. Bez jakýchkoliv reakcí tolerovali potkani a psi perorální dávky 20 mg/kg, resp. 10 mg/kg tělesné hmotnosti, a psi rektální dávku 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Dávky tramadolu od 50 mg/kg/den výše měly toxické účinky na potkani samice a zvyšovaly neonatální mortalitu. U potomstva se projevila retardace ve formě poruchy osifikace a opožděného otevírání vagíny a očí. Fertilita samců nebyla ovlivněna. Po vysokých dávkách (od 50 mg/kg/den výše) se u samic projevila snížená míra březosti. U králíků se toxické účinky na samice a skeletální abnormality u jejich potomstva vyskytly po dávkách od 125 mg/kg výše.

V některých *in vitro* testovacích systémech byly prokázány mutagenní účinky. Studie *in vivo* takové účinky neprokázaly. Dle současných poznatků lze tramadol klasifikovat jako nemutagenní.

Studie na kancerogenitu tramadol-hydrochloridu byly prováděny na potkanech a myších. Studie na potkanech neprokázala v souvislosti s podáváním látky zvýšený výskyt nádorů. Ve studii na myších byl prokázán zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů u samců (nesignifikantní zvýšení u dávek od 15 mg/kg výše, závislé na dávce) a nárůst plicních nádorů u samic ve všech dávkovacích skupinách (signifikantní, ale nezávislé na dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hypromelóza

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza

Monohydrát laktózy

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Dětský bezpečnostní blistr (bílý film PVC/PVDC//zatavená papírovo/hliníková fólie): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový dětský bezpečnostní blistr (bílý film PVC/PVDC//zatavená papírovo/hliníková fólie): 10×1, 20×1, 28×1, 30×1, 50×1, 60×1, 90×1, 100×1 tableta s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/609/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 1. 2019

Datum prvního prodloužení registrace: 29. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 7. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).