

Sp. zn. sukls140297/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramadol Krka 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tramadoli hydrochloridum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Tělo tobolky je bílé a víčko je modré. Tobolky obsahují bílý až téměř bílý prášek. Velikost tobolky je 4. Délka naplněné tobolky je 14 – 15 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti u dospělých a dospívajících od 12 let.

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, kromě specifických případů.

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

Dospělí a dospívající od 12 let

Léková forma	Jednotlivá dávka	Celková denní dávka
Tramadol Krka	50 – 100 mg po 4 – 6 hodinách (odpovídá 1 – 2 tvrdým tobolkám) (viz bod 5.1)	400 mg (až 8 tvrdých tobolek)

Nedojde-li k úlevě od bolesti do 30 až 60 minut od podání jednotlivé dávky 50 mg tramadol-hydrochloridu, může být podána další dávka 50 mg.

V případě nutnosti podat vyšší dávku při léčbě silné bolesti je možné podat vyšší úvodní dávku přípravku Tramadol Krka (odpovídající 100 mg tramadol-hydrochloridu).

Akutní bolest: Obvykle je nutné podat úvodní dávku 100 mg. Ta má být následována dávkami 50 nebo 100 mg ve 4 – 6 hodinových intervalech a délka léčby má odpovídat klinické potřebě.

Bolest spojená s chronickými stavy: Doporučuje se počáteční dávka 50 mg a poté titrace podle intenzity bolesti. Potřeba další léčby má být posouzena v pravidelných intervalech, protože byly popsány abstinenční příznaky a závislost (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Tramadol Krka 50 mg tvrdé tobolky není určen dětem do 12 let.

Starší populace

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

Porucha funkce ledvin/dialýza a porucha funkce jater

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.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se polykají vcelku, nedělí se, nekousají se a zapijí se dostatečným množstvím tekutiny. Tobolky lze užívat nezávisle na jídle.

Délka léčby

Tramadol Krka se nemá za žádných okolností podávat déle než je absolutně nezbytné. Jestliže je vzhledem k povaze a závažnosti onemocnění nutná dlouhodobá léčba bolesti přípravkem Tramadol Krka, 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 progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

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 kteří je užívali během posledních dvou týdnů (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 Krka 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 tento přípravek podáván s opatrností.

U některých pacientů užívajících tramadol v doporučeném dávkování byly hlášeny křeče. Riziko jejich výskytu může být zvýšeno při překročení doporučených denních dávek (400 mg). Navíc souběžné podávání tramadolu s léky snižujícími práh citlivosti ke vzniku záchvatů 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.

Nedostatečnost nadledvin

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní nedostatečnost nadledvin, 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 abstinenci příznaky.

Souběžné užívání přípravku Tramadol Krka a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je souběžné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Tramadol Krka souběžně se sedativy, je nutné předepsat nejvyšší 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 %

Postoperační použití u dětí

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný postoperačně 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 postoperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivě 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.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tramadol Krka 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.

Souběžné podávání přípravku Tramadol Krka s jinými léky tlumícími centrální nervovou soustavu včetně alkoholu může zesilovat účinky na centrální nervovou soustavu (viz bod 4.8).

Souběžné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich souběžného užívání (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.

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.

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

Souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může vyvolat 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 Krka se proto nemá těhotným ženám podávat.

Tramadol podávaný před anebo 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 užitá 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 užitá 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

I při užívání podle návodu, může přípravek Tramadol Krka vyvolat reakce jako spavost a závrať, a narušit tak schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména ve spojení s jinými psychotropními látkami, hlavně s alkoholem.

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 jsou 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, dušnost, angioneurotický edém) a anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy				Změny chuti k jídlu	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy				Halucinace, stavy zmatenosti, poruchy spánku, delirium, úzkost a noční děsy. Psychické nežádoucí účinky po podání tramadolu se u jednotlivých pacientů mohou lišit v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a délce léčby). Patří sem změny nálad (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 závislosti ¹ . Mohou se objevit abstinenci příznaky, podobné příznakům z vysazení u opioidů: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, tremor a gastrointestinální příznaky. Velmi vzácně byly zaznamenány další příznaky po vysazení tramadolu, jako jsou: záchvaty paniky, závažná úzkost, halucinace, parestezie, tinnitus a neobvyklé CNS příznaky (např. stav zmatenosti, bludy, depersonalizace, derealizace a paranoia).	
Poruchy nervového systému	Závrat'	Bolest hlavy, ospalost		Parestézie, třes, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace, synkopa, poruchy řeči. 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 neostré vidění.	
Srdeční poruchy			Ovlivnění kardiovaskulárního systému (palpitace, tachykardie). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout	Bradykardie	

			především po intravenózním podání a u nemocných vystavených zvýšené tělesné zátěži.		
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				Útlum dýchání, dyspnoe. Při významném překročení doporučených dávek a souběžném podávání jiných centrálně tlumivých látek (viz bod 4.5) může dojít k útlumu dýchání. Bylo popsáno zhoršení projevů astmatu, kauzální vztah však nebyl prokázán.	Škytavka
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení, zácpa, sucho v ústech	Říhání, gastrointestinální dyskomfort (pocit tlaku v žaludku, nadýmání), průjem		
Poruchy jater a žlučových cest					V několika ojedinělých případech

					byla v časové souvislosti s terapií tramadolem popsána přechodná zvýšení hodnot jaterních enzymů.
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Hyperhidróza	Kožní reakce (např. vyrážka, zčervenání kůže, kopřivka)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Motorická slabost	
Poruchy ledvin a močových cest				Poruchy mikce (dysurie a retence moči)	
Celkové poruchy a reakce v místě podání		Únava			
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 miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče, útlum dýchání až zástavu dechu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Léčba

Platí obecná naléhavá opatření. Udržení volných dýchacích cest (riziko aspirace!), udržení dýchání a krevního oběhu v závislosti na symptomech. Antidotem při útlumu dýchání je naloxon. V pokusech na zvířatech naloxon neovlivnil křeče. V takových případech se musí podat intravenózně diazepam.

V případě intoxikace perorálními formami se doporučuje gastrointestinální detoxikace aktivním uhlím nebo gastrickou laváží pouze do dvou hodin po požití tramadolu. Gastrointestinální detoxikace v pozdějším časovém úseku je prospěšná pouze v případech intoxikace mimořádně velkým množstvím tramadolu.

Hemodialýza nebo hemofiltrace odstraní tramadol ze séra jen minimálně. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem Tramadol Krka samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací není k detoxikaci 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 receptoru μ . Další mechanismy, které přispívají k analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu 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 dětských 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 by mohly vyžadovat 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. 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 % tramadolu 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 perorálním podání 100 mg tramadolu v tekuté formě se dosahují vrcholové plazmatické koncentrace po 1,2 hodinách $C_{\max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Po stejné dávce v pevné perorální formě je maximální plazmatické koncentrace dosaženo po 2 hodinách $C_{\max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,B} = 203 + 40$ 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 v lidském organismu 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 2-4krát 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 starších 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 $13,3 \pm 4,9$ hod (tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ hod (O-desmethyltramadol), v extrémních případech dosáhl hodnot 22,3 resp. 36 hodin. U nemocných s renálním postižením (clearance kreatininu < 5 ml/min) byly hodnoty eliminačního poločasu $11 \pm 3,2$ hod a $16,9 \pm 3$ hod, extrémní hodnoty dosáhly 19,5 hod resp. 43,2 hod.

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

U pacientů ve věku 1 rok až 16 let byla farmakokinetika tramadolu a O-desmethyltramadolu po jednorázovém nebo opakovaném perorálním podání shledána 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 mladších 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 mladších 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 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. Snížená fertilita byla zaznamenána u samic po podání vyšších dávek (více než 50 mg/kg/den). 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 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

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Mastek
Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka

Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (PVC film/Al folie): 10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 tvrdých tobolek 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

65/036/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 10. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 7. 2024

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