

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MABRON RETARD 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

MABRON RETARD 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

MABRON RETARD 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 100 mg.

Jedna tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 150 mg.

Jedna tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

MABRON RETARD 100 mg jsou téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 9,1 mm.

MABRON RETARD 150 mg jsou téměř bílé tablety ve tvaru tobolky o délce 14,3 mm.

MABRON RETARD 200 mg jsou téměř bílé tablety ve tvaru tobolky o délce 17,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávkování je třeba upravit individuálně podle intenzity bolesti a citlivosti pacienta. Obecně má být k léčbě bolesti zvolena nejnižší možná účinná dávka.

Není-li předepsáno jinak, podávají se tablety MABRON RETARD takto:

##### Dospělí a dospívající nad 12 let

Obvyklá počáteční dávka je 50–100 mg tramadoli hydrochloridum dvakrát denně, ráno a večer. Není-li úleva od bolesti dostatečná, dávka může být zvýšena na 150 mg nebo 200 mg dvakrát denně.

Pro dávkování nerealizovatelné s tímto léčivým přípravkem jsou k dispozici další síly tohoto přípravku.

Tablety MABRON RETARD se polykají celé, bez rozlamování a žvýkání, nezávisle na jídle. Zapijí se dostatečným množstvím tekutiny.

Denní dávka 400 mg léčivé látky nemá být překročena s výjimkou zvláštních klinických okolností.

Tablety MABRON RETARD za žádných okolností nemají být užívány déle, než je to nezbytně nutné.

### Pediatrická populace

MABRON RETARD není vhodný pro děti do 12 let.

### Starší pacienti

Úprava dávkování není obvykle nutná u pacientů do 75 let bez klinických projevů renální nebo jaterní insuficience. U pacientů starších 75 let může být eliminace prodloužena. Proto je v nezbytných případech nutné prodloužit dávkovací interval podle potřeby pacienta.

### Insuficience ledvin/dialýza a porucha funkce jater

U pacientů s renální a/nebo jaterní insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

## **Způsob podání**

Perorální podání

### Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem MABRON RETARD 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**

MABRON RETARD je kontraindikován:

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- při akutní otravě alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opiáty nebo psychotropními látkami
- u pacientů, kterým jsou podávány inhibitory MAO nebo je užívali během posledních dvou týdnů (viz bod 4.5)
- u pacientů s epilepsií nedostatečně kontrolovanou léčbou
- k substituční léčbě drogové závislosti

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

MABRON RETARD lze podávat jen s mimořádnou opatrností v případě závislosti na opioidech, při poranění hlavy, v šoku, při sníženém stupni vědomí nejasného původu, pacientům s poruchami dýchacího centra nebo dýchacích funkcí a pacientům se zvýšeným nitrolebním tlakem.

Podávání přípravku MABRON RETARD pacientům senzitivním k opioidům vyžaduje opatrnost.

Opatrnost vyžaduje léčba pacientů s respirační depresí, nebo pokud jsou současně podávány léky tlumící CNS (viz bod 4.5) nebo pokud je doporučená dávka výrazně překročena (viz bod 4.9), protože v těchto situacích nelze vyloučit možnost respirační deprese.

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 současné podávání s léky snižujícími práh záchvatů může zvýšit riziko jejich vzniku (viz bod 4.5). Pacienti s epilepsií nebo s náchylností k záchvatům mají být léčeni tramadolem jen v odůvodněných případech.

### Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek MABRON RETARD, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku MABRON RETARD 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 MABRON RETARD 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 MABRON RETARD 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 jako substituční lék u pacientů se závislostí na opioidech. Přestože je opioidním agonistou, nepotlačuje morfinové abstinenci příznaky.

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

#### Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:

Současné užívání tramadolu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat tramadol 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).

#### 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 například závažnou bolest břicha, nauzeu a zvracení, nízký krevní tlak, mimořádnou únavu, sníženou chuť k jídlu a úbytek tělesné hmotnosti.

### 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 útlu, 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 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.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

MABRON RETARD nesmí být kombinován s inhibitory monoaminoxidázy (viz bod 4.3).

U pacientů, kteří dostávali inhibitory MAO během 14 dní před podáním opiátu pethidinu byly pozorovány život ohrožující interakce s CNS, dýchacími a kardiovaskulárními funkcemi. Tyto interakce s inhibitory MAO nelze během léčby přípravkem MABRON RETARD vyloučit.

Kombinace přípravku MABRON RETARD s dalšími centrálně tlumivě působícími látkami včetně alkoholu může zesílit účinky na CNS (viz bod 4.8).

Současné užívání přípravku MABRON RETARD 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 současném nebo předchozím podávání cimetidinu (enzymatický inhibitor) není

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

#### Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:

Současné užívání opioidů 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 současného užívání (viz bod 4.4).

Kombinace smíšených agonistů/antagonistů (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) s tramadolem se nedoporučuje, neboť v tomto případě může dojít k oslabení analgetického účinku čistého agonisty.

Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí u těchto léků: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklická antidepresiva, antipsychotika a další léčivé přípravky snižující práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).

Současné 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 současné léčbě tramadolem a deriváty kumarinu (např. warfarin), neboť u některých pacientů bylo zaznamenáno zvýšení INR (International Normalised Ratio) se závažným krvácením a ekchymózy.

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 před- a pooperačním podáním antiemetika 5-HT3 antagonisty ondansetronu 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. Teratogenní účinky nebyly pozorovány. Tramadol prochází placentou. Pro použití tramadolu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. MABRON RETARD proto nemá být těhotným ženám podáván.

Je-li tramadol podán 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 abstinenčních příznaků.

### Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užití matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku 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.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

I při užívání podle návodu může MABRON RETARD vyvolat reakce jako spavost a závratě a narušit tak schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména ve spojení s jinými psychotropními látkami a alkoholem.

## 4.8 Nežádoucí účinky

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

Frekvence jsou definovány takto: 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)

### Srdeční poruchy

*Méně časté:* účinky na kardiovaskulární regulaci (palpitace, tachykardie, posturální hypotenze nebo kardiovaskulární kolaps). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout zvláště při intravenózním podávání a u tělesně oslabených pacientů.

*Vzácné:* bradykardie, zvýšení tlaku krve

### Poruchy metabolismu a výživy

*Není známo:* hypoglykemie

### Poruchy nervového systému

*Velmi časté:* závratě

*Časté:* bolest hlavy, ospalost

*Vzácné:* změny chuti k jídlu, parestezie, tremor, respirační deprese, epileptiformní křeče, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace a synkopa

*Není známo:* poruchy řeči, serotoninový syndrom

V případě významného překročení doporučených dávek a při současném podání centrálně působících látek (viz bod 4.5) se může objevit respirační deprese.

Epileptiformní křeče se objevily zejména po podání vysokých dávek tramadolu nebo po současném podání s látkami, které snižují práh pro vyvolání záchvatu nebo samy indukují cerebrální křeče (viz body 4.4 a 4.5).

### Psychiatrické poruchy

*Vzácné:* halucinace, zmatenost, úzkost, poruchy spánku, noční můry a delirium

Psychické nežádoucí účinky po podání tramadolu se mohou lišit co do intenzity a povahy (podle osobnosti a délky podávání). Patří sem změny nálady (obvykle euforie, občas dysforie), změny aktivity (obvykle útlum, občas zvýšení aktivity) a změny kognitivních a smyslových schopností (např. poruchy rozhodování, vnímání). Může se vyskytnout závislost.

### Léková závislost

Opakované užívání přípravku MABRON RETARD, a to i v terapeutických dávkách, může vest 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).

### Poruchy oka

*Vzácné:* rozmazané vidění, mióza

*Není známo:* mydriáza

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Vzácné:* dušnost

Bylo zaznamenáno zhoršení stávajícího astmatu, ačkoli příčinná souvislost s tramadolem nebyla potvrzena.

*Není známo:* škytavka

### Gastrointestinální poruchy

*Velmi časté:* nauzea

*Časté:* zvracení, zácpa, sucho v ústech

*Méně časté:* říhání, gastrointestinální podráždění (pocit tlaku v žaludku, nadýmání), průjem

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Časté:* pocení

*Méně časté:* kožní reakce (např. svědění, vyrážka a kopřivka)

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Vzácné:* motorická slabost

### Poruchy jater a žlučových cest

V několika izolovaných případech bylo v časové souvislosti s léčbou tramadolem popsáno přechodné zvýšení jaterních testů.

### Poruchy ledvin a močových cest

*Vzácné:* poruchy močení (potíže s močením, dysurie a retence moči)

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Časté:* únava

*Vzácné:* alergické reakce (např. dušnost, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaxe

Příznaky z vysazení léku podobné těm, které se vyskytují po vysazení opiátů, mohou být: nepokoj, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, tremor a gastrointestinální symptomy. Další příznaky, které se velmi vzácně vyskytly při vysazení tramadolu: záchvat paniky, závažná úzkost, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé CNS symptomy (jako je zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace a paranoia).

### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Při intoxikaci tramadolem se obecně vyskytují stejné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik (opioidů). Patří mezi ně zejména mióza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a respirační deprese až zástava dýchání.

Byl hlášen také serotoninový syndrom.

### Léčba

Provedou se tato krizová opatření: udržení volných dýchacích cest (riziko aspirace), udržení dýchání a krevního oběhu v závislosti na příznacích. 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 je gastrointestinální detoxikace aktivním uhlím nebo gastrickou laváží doporučena pouze do dvou hodin po požití tramadolu. Gastrointestinální detoxikace

v pozdějším čase je účelná pouze v případech intoxikace mimořádně velkým množstvím tramadolu nebo lékovými formami s prodlouženým uvolňováním.

Hemodialýza nebo hemofiltrace odstraní tramadol ze séra jen minimálně. Proto léčba akutní intoxikace tramadolem samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací není k detoxikaci vhodná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné opioidy

ATC kód: N 02 AX 02

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Je to neselektivní částečný agonista  $\mu$ -,  $\delta$ - a  $\kappa$ -opioidních receptorů s vyšší afinitou k  $\mu$ -receptorům. Další mechanismy přispívající k analgetickému účinku jsou inhibice neuronálního zpětného vychytávání noradrenalinu a zvýšení uvolňování serotoninu.

Tramadol má antitusické vlastnosti. 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 až 1/6 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. Provedené studie prokázaly účinnost tramadolu. Bezpečnostní profil tramadolu byl obdobný u dospělých a pediatrických pacientů starších 1 roku (viz bod 4.2).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se absorbuje více než 90 % tramadolu. Průměrná absolutní biologická dostupnost je přibližně 70 % bez ohledu na současné požití potravy.

Rozdíl mezi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným tramadolem je zřejmě způsoben nízkým účinkem prvního průchodu játry. First-pass efekt po perorálním podání je maximálně 30 %.

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Vazba na proteiny je asi 20 %.

Po podání tablet retardovaného tramadolu 100 mg je vrcholové plazmatické koncentrace  $C_{max}$   $141 \pm 40$  ng/ml dosaženo za 4,9 hodiny. Po podání tablet retardovaného tramadolu 200 mg je  $C_{max}$   $260 \pm 62$  ng/ml dosaženo za 4,8 hodiny.

Tramadol prostupuje hematoencefalickou bariérou a placentární bariérou. Velmi malé množství látky a jejího O-desmethyl metabolitu se nachází v mateřském mléce (0,1 % resp. 0,02 % podané dávky).

Eliminační poločas  $T_{1/2\beta}$  je přibližně 6 hodin bez ohledu na způsob podání. U pacientů nad 75 let může být prodloužen přibližně 1,4krát.

U lidí je tramadol metabolizován převážně N- a O-demethylací a konjugací O-demethylovaného přípravku s kyselinou glukuronovou. Farmakologicky aktivní je pouze O-desmethyltramadol. U dalších metabolitů existují velké kvantitativní rozdíly mezi jednotlivci. V moči bylo dosud nalezeno jedenáct metabolitů. Pokusy na zvířatech ukázaly, že O-desmethyltramadol je 2–4krát účinnější než původní

látka. Jeho poločas  $T_{1/2\beta}$  (6 zdravých dobrovolníků) je 7,9 hod (rozmezí 5,4–9,6 hod) a je přibližně stejný jako u tramadolu.

Inhibice jednoho nebo obou typů izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6, které se podílejí na biotransformaci tramadolu, může ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu nebo jeho aktivního metabolitu.

Tramadol a jeho metabolity jsou téměř kompletně vylučovány ledvinami. Kumulativní exkrece močí je 90 % celkové radioaktivity podané dávky. V případech poruchy funkce ledvin a jater může být poločas mírně prodloužen. U pacientů s jaterní cirhózou byl stanoven eliminační poločas 13,3 ± 4,9 hodiny (tramadol) a 18,5 ± 9,4 hodiny (O-desmethyltramadol), v extrémním případě 22,3 hodiny a 36 hodin. U pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 5 ml/min) byly hodnoty 11 ± 3,2 hodiny a 16,9 ± 3 hodiny, v extrémním případě 19,5 hodiny a 43,2 hodiny.

Tramadol má v terapeutickém dávkovém rozmezí lineární farmakokinetický profil.

Vztah mezi sérovými koncentracemi a analgetickým účinkem je závislý na dávce, ale v izolovaných případech se významně liší. Obvykle jsou účinné sérové 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 sledována 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 studována, 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, biochemických a histologických vyšetřeních popsány žádné změny související s podávanou látkou. Pouze po vysokých dávkách zřetelně převyšujících terapeutické rozmezí se vyskytly projevy ovlivnění centrálního nervového systému: neklid, slinění, křeče a zpomalený nárůst hmotnosti. Bez 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 vaginy a očí. Fertilita samců nebyla ovlivněna. Po vyšších dávkách (od 50 mg/kg/den výše) se u samic snižovala četnost 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 samic (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**

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E 341)

Hyprolosa (E 463)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát (E 470b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

PP/PE lahvička: 6 měsíců po prvním otevření

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/ čiré PVC blistry v papírové krabičce, velikost balení 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 500 tablet.

Al/ neprůhledné PVC blistry odolné vůči dětem v papírových krabičkách v baleních po 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 500 tabletech.

PP lahvička s bezpečnostním PE uzávěrem obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleous Str., 3011 Limassol, Kypr

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

MABRON RETARD 100 mg: 65/369/05-C

MABRON RETARD 150 mg: 65/370/05-C

MABRON RETARD 200 mg: 65/371/05-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. 10. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 4. 2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 10. 2024