

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramadol Vitabalans 50 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá, kulatá, vypouklá tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Průměr 9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování má být nastaveno individuálně podle intenzity bolesti a individuální citlivosti pacienta. Obecně má být k léčbě bolesti vybrána nejnižší možná účinná dávka.

Pokud není předepsáno jinak, přípravek Tramadol Vitabalans se podává následovně:

#### **Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší**

Úvodní dávka je 50-100 mg (1-2 tablety) v závislosti na intenzitě bolesti. Poté se mohou užívat dávky 50 mg nebo 100 mg (1 nebo 2 tablety) 3-4krát denně (v intervalu 6-8 hodin). Při akutní bolesti je obvykle nutná úvodní dávka 100 mg (2 tablety). Úvodní dávka 50 mg (1 tableta) se doporučuje při chronické bolesti.

Tablety se mohou užívat nezávisle na jídle.

Pacienti vždy mají užívat nejnižší dávku, která poskytuje účinnou úlevu od bolesti. Celková denní dávka 400 mg se nemá překročit, kromě případů mimořádných klinických situací.

Tramadol Vitabalans se za žádných okolností nesmí podávat déle, než je nezbytně nutné. Pokud povaha a závažnost onemocnění vyžaduje dlouhodobou léčbu bolesti tramadolem, pak má být pečlivě a pravidelně vyhodnocováno (s přestávkami v léčbě, je-li třeba) zda a v jakém rozsahu je další léčba potřebná.

#### **Děti**

Tramadol Vitabalans tablety nejsou vhodné pro děti mladší 12 let, protože bezpečnost a účinnost pro tuto skupinu pacientů nebyla stanovena.

## **Geriatrickí pacienti**

Úprava dávkování není obvykle nutná u pacientů do 75 let bez klinických projevů jaterní nebo renální insuficience. U starších pacientů nad 75 let může být eliminace prodloužena. Proto je v nezbytných případech nutné prodloužit dávkovací interval podle potřeby pacienta. Maximální doporučená denní dávka je 300 mg.

## **Porucha funkce ledvin/dialýza a porucha funkce jater**

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

### Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Tramadol Vitabalans 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 Vitabalans 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 je užívali během posledních 14 dní (viz bod 4.5),
- u pacientů s epilepsií, která není léčbou dostatečně kontrolována,
- u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min),
- u pacientů s těžkou poruchou funkce jater,
- k substituční léčbě drogové závislosti

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

Tramadol Vitabalans lze podávat jen s mimořádnou opatrností u pacientů závislých 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 pacientům senzitivním k opioidům vyžaduje opatrnost.

Je třeba věnovat zvýšenou pozornost léčbě pacientů s respirační depresí nebo těch, kterým jsou současně podávány léky tlumící CNS (viz bod 4.5) nebo pokud se významně překračuje doporučené dávkování (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 maximální doporučené denní dávky (400 mg). Navíc současné podávání tramadolu s léky snižujícími práh citlivosti ke vzniku záchvatů 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.

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

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

Tramadol není vhodný k léčbě dětí mladších než 12 let, protože jeho bezpečnost a účinnost pro tuto skupinu pacientů nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Tramadol se má užívat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin.

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

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Tramadol Vitabalans, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Tramadol Vitabalans 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 Vitabalans 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 Vitabalans 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.

#### 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 %
afoamerická	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 dětmi podstupujících rozsáhlé chirurgické zákroky. Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity.

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

Současné užívání přípravku Tramadol Vitabalans 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 přípravek Tramadol Vitabalans současně se sedativy, je nutné předepsat nejnížší 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).

#### 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.

#### 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.

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

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

U pacientů léčených inhibitory MAO 14 dnů před podáním opioidu pethidinu byly pozorovány život ohrožující interakce postihující CNS, respirační a kardiovaskulární funkce. Stejně interakce s inhibitory MAO nelze vyloučit během léčby tramadolem.

Současné podávání tramadolu s jinými léky tlumícími CNS včetně alkoholu může zesilovat účinky na CNS (viz bod 4.8).

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

Současné 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 současného užívání (viz bod 4.4).

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.

Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších křečových práh snižujících léčivých přípravků (jako je bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol) a způsobit tak křeče.

Současné terapeutické použití 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 způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).

Při současném podávání tramadolu a kumarinových derivátů (např. warfarinu) je třeba opatrnosti, protože u několika pacientů bylo hlášeno zvýšení INR s velkým krvácením a vznikem ekchymóz.

Další léčivé látky inhibující CYP3A4, jako ketokonazol, ritonavir a erythromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a pravděpodobně také jeho aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl hodnocen (viz bod 5.2).

Další léčivé přípravky, které inhibují CYP2D6, mohou inhibovat metabolismus tramadolu a ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu, klinicky relevantní interakce nebyly hlášeny (viz bod 5.2).

V omezeném počtu klinických studií při před- a pooperačním podání antiemetika 5-HT3 antagonisty ondansetronu byla u pacientů s pooperační bolestí zvýšená potřeba tramadolu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Fertilita

Postmarketingové studie nenaznačují účinek tramadolu na fertilitu. Studie na zvířatech neprokázaly účinek tramadolu na fertilitu.

##### Těhotenství

Studie s tramadolem na zvířatech prokázaly při velmi vysokých dávkách vliv na vývoj orgánů, osifikaci a novorozeneckou mortalitu. Teratogenní účinky nebyly pozorovány. Tramadol prochází placentou. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o bezpečnosti použití tramadolu u těhotných žen. Tramadol se proto nemá podávat těhotným ženám.

Podávání tramadolu před porodem nebo v jeho průběhu 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 až do 400 mg, požije kojene 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 Tramadol Vitabalans vyvolat reakce jako spavost a závratě a narušit tak reakce u řidičů nebo obsluhy strojů. To platí zejména v kombinaci s alkoholem nebo jinými psychotropními látkami. Tramadol může také způsobovat třes a poruchy vidění a vnímání. Pokud se tyto příznaky objeví, pacient se má zdržet řízení nebo obsluhy strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

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

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)

### Poruchy imunitního systému

*Vzácné:* Alergické reakce (např. dušnost, bronchospasmus, sípot, angioedém) a anafylaxe

### Poruchy metabolismu a výživy

*Vzácné:* Změny chuti k jídlu

*Není známo:* Hypoglykémie

### Psychiatrické poruchy

*Vzácné:* Halucinace, zmatenost, poruchy spánku, nesouvislá řeč, úzkost a noční můry. Po podání tramadolu se mohou objevit psychické nežádoucí účinky, které se u jednotlivých pacientů mohou lišit v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a délce léčby). Patří sem změny nálad (obvykle euforie, občas dysforie), změny aktivity (obvykle snížení, občas zvýšení) a změny kognitivních a senzorických schopností (např. způsobu rozhodování, percepční poruchy). Může dojít ke vzniku závislosti.

Mohou se objevit následující abstinenní příznaky podobné abstinenním příznakům při vysazení opiátů: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky. Další velmi vzácné nežádoucí účinky zaznamenané po vysazení tramadolu zahrnují: panické záchvaty, stavy výrazné úzkosti, halucinace, parestézie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky (např. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace a paranoia).

### Poruchy nervového systému

*Velmi časté:* Závratě.

*Časté:* Bolesti hlavy, ospalost.

*Vzácné:* Poruchy řeči, parestézie, třes, respirační deprese, epileptiformní křeče, abnormální koordinace, mimovolní svalové kontrakce, synkopa. Jsou-li významně překročeny doporučené dávky a pokud jsou současně podávány jiné centrálně působící látky s tlumivým účinkem na CNS (viz bod 4.5), může dojít k útlumu dýchání. Epileptiformní křeče se objevily hlavně po podání vysokých dávek tramadolu nebo po současné léčbě přípravky, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (viz body 4.4 a 4.5).

*Není známo:* Serotoninový syndrom.

### Poruchy oka

*Vzácné:* Mióza, mydriáza, rozmazané vidění.

### Srdeční poruchy

*Méně časté:* Kardiovaskulární regulace (palpitace, tachykardie, posturální hypotenze nebo kardiovaskulární kolaps). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u pacientů vystavených zvýšené tělesné zátěži.

*Vzácné:* Bradykardie, zvýšení krevního tlaku.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Vzácné:* Dyspnoe.

*Není známo:* Škytavka, bylo hlášeno zhoršení projevů astmatu, kauzální vztah však nebyl prokázán.

#### Gastrointestinální poruchy

*Velmi časté:* Nausea.

*Časté:* Zvracení, zácpa, sucho v ústech.

*Méně časté:* Říhání; podráždění gastrointestinálního traktu (pocit tlaku v žaludku, nadýmání), průjem.

#### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:* V několika ojedinělých případech bylo v časové souvislosti s terapií tramadolem hlášeno přechodné zvýšení hodnot jaterních enzymů.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Časté:* Pocení.

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

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Vzácné:* Motorická slabost.

#### Poruchy ledvin a močových cest

*Vzácné:* Poruchy mikce (obtíže při močení a retence moči).

#### Celkové poruchy

*Časté:* Únava.

#### Léková závislost

Opakované užívání přípravku Tramadol Vitabalans, 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, webová stránka: <http://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). Ty zahrnují hlavně miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče, útlum dýchání až zástava dechu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

#### Léčba

Postupuje se podle obecných zásad první pomoci. Je nutné zajistit průchodnost dýchacích cest (riziko aspirace), v závislosti na příznacích zajistit dýchání a krevní oběh. Antidotem při útlumu dýchání je naloxon. V pokusech na zvířatech naloxon neovlivnil křeče. V případě křečí se podává intravenózně diazepam.

Podání aktivního uhlí nebo gastrická laváž se doporučuje pouze do dvou hodin po požití tramadolu. Gastrointestinální detoxikace může být prospěšná i později v případech intoxikace mimořádně velkým množstvím tramadolu nebo po požití lékové formy s prodlouženým uvolňováním.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiná opioidní analgetika, ATC kód: N02AX02.

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Je to neselektivní čistý agonista opioidních receptorů  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$ , s vyšší afinitou k receptoru  $\mu$ . Další mechanismy, které přispívají k analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvyšování uvolňování serotoninu.

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 až 1/6 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 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 sledována 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 podání per os se absorbuje více než 90 % tramadolu. Průměrná absolutní biologická dostupnost je přibližně 70 %, bez ohledu na současný 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%. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo přibližně 2 hodiny po perorálním podání tramadolu.

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu (distribuční objem je  $203 \pm 40$  l). Vazba na plazmatické proteiny činí přibližně 20 %.

Tramadol prochází hematoencefalickou i placentární bariérou. V mateřském mléce se nacházejí velmi malá množství léčivé látky a jejího O-desmethyl derivátu (0,1 % resp. 0,02 % podané dávky).

Tramadol se v lidském organismu metabolizuje především prostřednictvím N- a O-demethylací a konjugací O-demethylovaných produktů s kyselinou glukuronovou. Farmakologicky aktivní je pouze O-desmethyltramadol. Mezi dalšími metabolity existují značné kvantitativní interindividuální rozdíly. V moči bylo doposud nalezeno jedenáct metabolitů. V pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že O-desmethyltramadol je 2-4krát účinnější než původní látka. Jeho poločas je 7,9 hodiny (rozmezí 5,4 – 9,6 hodiny) a je v podstatě podobný 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 úplně vylučovány ledvinami. Kumulativní močová exkrece činí 90 % celkové radioaktivity podané dávky. Eliminační poločas je přibližně 6 hodin bez ohledu na způsob podání. U pacientů starších 75 let může být prodloužen přibližně 1,4násobně. U pacientů s jaterní cirhózou byl zjištěn eliminační poločas  $13,3 \pm 4,9$  hodiny (tramadol) a  $18,5 \pm 9,4$  hodiny (O-desmethyltramadol); v extrémních případech dosáhl hodnot 22,3 resp. 36 hodin. U pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu  $< 5$  ml/min) byly hodnoty eliminačního poločasu  $11 \pm 3,2$  hodiny a  $16,9 \pm 3$  hodiny, extrémní hodnoty dosáhly 19,5 hodiny resp. 43,2 hodiny.

Tramadol má v terapeutickém dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetický profil.

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 od 1 roku do 16 let věku 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 do 1 roku věku 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 věku je dosaženo stejné aktivity CYP2D6 jako u dospělých. Kromě toho, plně nevyvinutý systém glukuronidace a renálních funkcí může vést k pomalé eliminaci a akumulaci O-desmethyltramadolu u dětí do 1 roku věku.

### **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 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.

U potkaních samic měly dávky tramadolu od 50 mg/kg/den výše toxické účinky a zvyšovaly neonatální mortalitu. Retardace u potomstva se projevila ve formě poruchy osifikace a pozdního otevírání vagíny a očí. Fertilita samců ani samic nebyla ovlivněna. 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. V *in vivo* studiích tyto účinky prokázány nebyly. Dle současných poznatků lze tramadol klasifikovat jako nemutagenní.

Studie na tumorigenní potenciál 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 (na dávce závislé nesignifikantní zvýšení u dávek 15 mg/kg a vyšších) a plicních nádorů u samic ve všech dávkovacích skupinách (signifikantní, ale na dávce nezávislé zvýšení).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza  
Magnesium-stearát

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 nebo 300 tablet v blistru (PVC/Al).  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Hämeenlinna  
Finsko  
Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

65/045/13-C

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

16. 1. 2013/26. 6. 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 9. 2024