

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramadol Sandoz Retard 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 200 mg tramadol-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 112,41 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Kulaté, ploché tablety, se zkosenými hranami; skládající se ze dvou bílých vrstev, hladkého povrchu, bez úlomků a trhlin.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování musí být upraveno podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta. Obecně by k léčbě bolesti měla být vybrána nejnižší možná účinná dávka.

Tento léčivý přípravek se používá v případě, pokud nižší dávky (např. 150 mg) netlumí bolest dostatečně.

Tramadol-hydrochlorid by za žádných okolností neměl být podáván déle, než je absolutně nezbytné. Vyžaduje-li povaha a závažnost onemocnění dlouhodobou léčbu bolesti tramadol-hydrochloridem, je třeba pozorně a pravidelně v krátkých časových intervalech pacienta monitorovat (s případnými přestávkami v léčbě) za účelem stanovení, zda a jak dlouho je nutné v léčbě pokračovat.

Dospělí a dospívající (od 12 let věku)

Obvyklá dávka je 200 mg tramadol-hydrochloridu jednou denně. Pokud je třeba podat vyšší dávky, odstup mezi dávkami nesmí být kratší než 8 hodin.

V zásadě je třeba zvolit nejnižší účinnou analgetickou dávku. Denní dávka léčivé látky by neměla překročit 400 mg s výjimkou specifických klinických případů.

Pediatrická populace

Užívání tramadol-hydrochloridu se nedoporučuje dětem do 12 let věku.

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.

Porucha funkce 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. V případech závažné renální a/nebo hepatální insuficience se podávání tramadol-hydrochloridu, tablet s prodlouženým uvolňováním, nedoporučuje.

Poznámka

Doporučené dávky jsou uvedeny pro orientaci. Při léčbě chronické bolesti je třeba upřednostnit dávkování podle stanoveného dávkovacího schématu.

Způsob podání

Tablety s prodlouženým uvolňováním se polykají celé, s dostatečným množstvím tekutiny. Lze je užívat nezávisle na jídle, nemají se dělit ani kousat.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Tramadol Sandoz 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 abstinčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Tramadol Sandoz Retard je kontraindikován

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- při akutní intoxikaci alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo jinými psychotropními léky;
- u pacientů, kteří užívají inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo je užívali během posledních 14 dnů (viz bod 4.5);
- u pacientů s epilepsií, která není dostatečně zvládnuta léčbou;
- k léčbě abstinčních příznaků po vysazení omamných látek.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tramadol-hydrochlorid lze podávat pouze se zvláštní opatrností:

- u pacientů se závislostí na opioidech;
- u pacientů s poraněním hlavy, v šoku, se sníženým stupněm vědomí nejasného původu;
- při poruše dechového centra nebo respirační funkce;
- při zvýšeném nitrolebním tlaku;
- při poruše funkce ledvin a jater (viz bod 4.2).

Pacientům se zvýšenou citlivostí na opiáty má být podáván tramadol-hydrochlorid jen s opatrností.

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 %

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.

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.

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.

Opatrnost rovněž vyžadují pacienti s respirační depresí nebo v případech, kdy budou současně podávány centrální depresanty (viz bod 4.5) nebo je-li doporučené dávkování signifikantně překročeno (viz bod 4.9), jelikož za těchto okolností nelze vyloučit možnost respirační deprese.

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).

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a spánkové hypoxemie. Použití opioidů zvyšuje riziko CSA úměrně dávce. U pacientů, u nichž se CSA projeví, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Byly hlášeny křeče u pacientů, kteří dostávali tramadol-hydrochlorid v doporučených dávkách. Riziko může být vyšší při dávkách tramadol-hydrochloridu překračujících doporučenou maximální denní dávku (400 mg). Navíc tramadol může zvyšovat riziko záchvatů u pacientů, kteří užívají jiné léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik záchvatů (viz bod 4.5). Pacienti s epilepsií nebo se sklonem k záchvatům mají být léčeni tramadol-hydrochloridem pouze, jsou-li pro to přesvědčivé důvody.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

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

U pacientů se sklonem ke zneužívání léků nebo závislosti je nutno omezit léčbu tramadol-hydrochloridem pouze na krátký čas, za přísného lékařského dohledu.

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tramadol-hydrochlorid se nesmí podávat současně s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory MAO v období 14 dnů před užitím opioidu pethidinu byly pozorovány život ohrožující interakce na centrální nervový systém, respirační a kardiovaskulární funkce. Stejně interakce s inhibitory MAO nelze vyloučit během léčby tramadol-hydrochloridem.

Současné podávání tramadol-hydrochloridu s jinými centrálními depresanty, včetně alkoholu, může zesilovat účinky na CNS (viz bod 4.8).

Současné užívání tramadol-hydrochloridu s gabapentiny (gabapentin a pregabalín) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:

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).

Jiné deriváty morfinu (včetně antitusik, substituční léčby), barbituráty: zvýšené riziko respirační deprese, které může být fatální při předávkování.

Výsledky dosud provedených farmakokinetických studií ukazují, že vznik klinicky relevantních interakcí při současném nebo předchozím podávání cimetidinu (enzymový inhibitor) je nepravděpodobný.

Současné nebo předchozí podávání karbamazepinu (enzymový induktor) může snížit analgetický účinek a zkrátit délku působení.

Kombinace s parciálními agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. buprenorfinem, nalbufinem, pentazocinem): analgetický účinek tramadolu, který je čistý agonista, může být snížen a může se vyskytnout syndrom z vysazení.

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 tramadol-hydrochloridu a serotonergních léčivých přípravků, 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).

Současné podávání tramadol-hydrochloridu a kumarinových derivátů (např. warfarinu), vyžaduje opatrnost, protože u několika pacientů bylo popsáno zvýšení INR se závažným krvácením a ekchymózami.

Jiné léčivé látky, známé svou inhibicí CYP3A4, například ketokonazol a erythromycin, mohou potlačovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a pravděpodobně také metabolismus jeho aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán (viz bod 4.8).

V omezeném počtu studií způsobilo předoperační nebo pooperační podávání antiemetika 5-HT₃ antagonisty ondansetronu zvýšení potřeby tramadolu u pacientů s pooperačními bolestmi. Ačkoliv to nebylo testováno, lze předpokládat, že ostatní antagonisté 5-HT₃ receptorů budou s tramadol-hydrochloridem interagovat podobně.

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 přechází přes placentu. U lidí není k dispozici dostatek informací o bezpečnosti tramadolu v průběhu těhotenství. Proto těhotné ženy nemají tramadol-hydrochlorid užívat.

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. Chronické užívání v průběhu těhotenství může vést ke vzniku novorozeneckých 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 kojene 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 přípravku 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 Sandoz Retard má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. I při užívání podle návodu může tramadol-hydrochlorid vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou ospalost a závratě, a tudíž může zhoršit reakce řidičů a obsluhy strojů. To se uplatňuje hlavně ve spojení s alkoholem a dalšími psychotropními látkami.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Frekvence jsou definovány následovně:

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

	Velmi	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi	Četnost není
--	-------	-------	------------	--------	-------	--------------

	časté				vzácné	známa
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce (např. dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioedém), anafylaxe		
Poruchy metabolismu a výživy				Změny chuti k jídlu		Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy (viz také dále)				Halucinace, zmatenost, delirium, poruchy spánku, noční můry		
Poruchy nervového systému (viz také dále)	Závratě	Bolest hlavy, ospalost		Parestézie, třes, křeče, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace, synkopa, poruchy řeči		Serotoninový syndrom, syndrom spánkové apnoe
Poruchy oka				Rozmazané vidění, mydriáza, mióza		
Srdeční poruchy			Ovlivnění oběhové regulace (palpitace, tachykardie) *	Bradykardie		
Cévní poruchy			Poruchy kardiiovaskulární regulace (posturální hypotenze nebo kardiiovaskulární kolaps) *			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy (viz také níže)				Útlum dýchání, dyspnoe, zhoršení astmatu		Škytavka
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zácpa, sucho v ústech, zvracení	Pocit na zvracení, gastrointestinální podráždění (pocit tlaku v žaludku, nadýmání), průjem			
Poruchy jater a žlučových cest					Zvýšení hodnot	

					jaterních enzymů	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Hyperhidróza	Kožní reakce (např. svědění, vyrážka, kopřivka)			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Motorická slabost		
Poruchy ledvin a močových cest				Poruchy mikce (dysurie a retence moči)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava				
Vyšetření				Zvýšení krevního tlaku		

*Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit zejména po intravenózní aplikaci tramadol-hydrochloridu a u pacientů, kteří jsou fyzicky stresováni.

Psychiatrické poruchy

Nežádoucí účinky na psychiku po podání tramadol-hydrochloridu se u jednotlivých pacientů mohou lišit v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a délce trvání terapie). Patří sem změny nálad (obvykle euforie, vzácněji dysforie), změny aktivity (obvykle snížení aktivity, vzácněji její zvýšení) a změny kognitivní a senzorické kapacity (např. způsoby rozhodování, percepční poruchy).

Může dojít ke vzniku lékové závislosti.

Mohou se objevit abstinenční příznaky podobné těm, které se vyskytují po vysazení opiátů, jako: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky. Ostatní nežádoucí účinky pozorované po vysazení tramadolu velmi vzácně zahrnují: panické záchvaty, těžké stavy úzkosti, halucinace, parestézie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky (např. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace, paranoia).

Poruchy nervového systému

Křeče se objevily především po podání vysokých dávek tramadolu anebo při současné terapii léky, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (viz body 4.4 a 4.5).

Syndrom spánkové apnoe viz bod 4.4.

Poruchy jater a žlučových cest

V několika ojedinělých případech byla v časové souvislosti s terapií tramadolem popsána elevace hodnot jaterních enzymů.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Jsou-li významně překročeny doporučené dávky nebo jsou-li současně podávány jiné centrálně působící látky s tlumivým účinkem na CNS (viz bod 4.5), může se objevit útlum dýchání.

Bylo popsáno zhoršení projevů astmatu, avšak kauzální souvislost nebyla prokázána.

Léková závislost

Opakované užívání přípravku Tramadol Sandoz Retard, 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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

V podstatě lze při předávkování tramadolem očekávat příznaky podobné těm, které se objeví u ostatních centrálně působících analgetik (opioidů). Zahrnují hlavně miónu, 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. Je nutno udržovat průchodnost dýchacích cest (aspirace!), udržovat funkce dýchacího a oběhového systému podle přítomných symptomů. Antidotum při útlumu dýchání je naloxon. V pokusech na zvířatech naloxon neměl žádný vliv na křeče. U těchto případů by měl být podán nitrožilně diazepam.

V případě perorální intoxikace je doporučena detoxikace použitím aktivního uhlí nebo výplachem žaludku pouze během 2 hodin po užití tramadol-hydrochloridu.

Gastrointestinální dekontaminace v pozdější době může být užitečná pouze v případě intoxikace enormně velkými dávkami nebo po užití tablet s prodlouženým uvolňováním.

Tramadol je jen minimálně odstraňován ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací. Proto samotná hemodialýza nebo hemofiltrace k léčbě akutní intoxikace tramadolem není vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika; jiná opioidní analgetika, 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 zlepšení uvolňování serotoninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tramadol má antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nepůsobí analgetické dávky tramadolu v širokém dávkovacím rozpětí útlum dechového centra. Také gastrointestinální motilita je ovlivněna méně. Vliv na kardiovaskulární systém je obvykle nepatrný. Účinnost tramadolu je uváděna jako 1/10 (jedna desetina) až 1/6 (jedna šestina) účinnosti morfinu.

Pediatrická populace

Účinek enterálního a parenterálního podání tramadolu byl zkoumán v klinických studiích u více než 2 000 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

Absorpce

Po perorálním podání 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 %.

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

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

Distribuce

Tramadol prochází hematoencefalickou i placentární bariérou. V mateřském mléce se nacházejí velmi malá množství látky a jejího O-demethyl derivátu (0,1 % resp. 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-demethyltramadol. Mezi dalšími metabolity existují značné kvantitativní interindividuální rozdíly. Doposud bylo v moči nalezeno 11 metabolitů. V pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že O-demethyltramadol je 2-4krát účinnější než mateřská látka. Jeho biologický poločas $t_{1/2B}$ (u 6 zdravých dobrovolníků) je 7,9 hodiny (rozmezí 5,4 - 9,6 hodiny) a je přibližně stejný jako u tramadolu.

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

Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2B}$) je přibližně 6 hodin a není závislý na způsobu podání. U pacientů starších než 75 let může být prodloužen přibližně 1,4krát.

Tramadol a jeho metabolity se téměř zcela vylučují ledvinami. Kumulativní močová exkrece dosahuje 90 % celkové radioaktivity podané dávky. Při poruše jaterních a renálních funkcí může být poločas mírně prodloužen. U pacientů s jaterní cirhózou byly zjištěny eliminační poločasy $13,3 \pm 4,9$ hod. (tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ hod. (O-demethyltramadol), nejvyšší hodnoty dosahovaly 22,3 resp. 36 hodin. U pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 5 ml/min) činily hodnoty eliminačního poločasu $11 \pm 3,2$ hod. a $16,9 \pm 3$ hod., v extrémních případech 19,5 hod., resp. 43,2 hod.

Linearita

Tramadol-hydrochlorid má v terapeutickém dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetický profil.

Vztah mezi sérovou koncentrací a analgetickým účinkem je závislý na dávce, avšak v jednotlivých případech dosahuje podstatných rozdílů. Účinná je obvykle sérová koncentrace 100 až 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 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, které by měly souvislost s podávanou látkou. Po vysokých dávkách značně převyšujících terapeutické rozmezí se vyskytly pouze příznaky z ovlivnění centrálního nervového systému: neklid, slinění, záchvaty křečí a úbytek hmotnosti. Potkani a psi tolerovali bez jakýchkoliv reakcí 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. U potomstva se vyskytly poruchy osifikace a pozdní otevírání vagíny a očí. Fertilita samců ani samic nebyla ovlivněna. U králíků se toxické účinky na samice a kosterní 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 pozorovány nebyly. Dle současných poznatků lze tramadol klasifikovat jako nemutagenní.

Studie na tumorigenní potenciál tramadolu byly prováděny na potkanech a myších. Studie na potkanech neprokázala v souvislosti s podáváním látky zvýšený výskyt nádorů. Ve studiích na myších byl prokázán zvýšený výskyt adenomů z jaterních buněk u samců (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

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Mikrokrystalická celulóza
Hypromelosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Povidon K 25

Hydrogenovaný ricinový olej
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

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

Bílý PP/aluminium blistr.

Velikosti balení: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 nebo 100 x 1 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/392/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 10. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 1. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 1. 2026