

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tralgit 50 mg/ml injekční/infuzní roztok  
Tralgit 100 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tralgit 50 mg/ml: Jedna ampulka (1 ml) obsahuje 50 mg tramadol-hydrochloridu.  
Tralgit 100 mg/2 ml: Jedna ampulka (2 ml) obsahuje 100 mg tramadol-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Popis přípravku: čirý roztok bez barvy a bez zápachu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

Přípravek Tralgit je určen pro dospělé, dospívající a děti od 1 roku.

#### 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.

Maximální jednotlivá dávka je 100 mg tramadolu. Maximální denní dávka tramadolu nemá překročit 400 mg. U pacientů se závažnou pooperační bolestí nebo s nádorovým onemocněním může být nutné dávku zvýšit až na 600 mg denně. Vyšší dávky se podávají pouze výjimečně a jen na nezbytně dlouhou dobu a je zároveň nutné počítat s vyšším výskytem nežádoucích účinků.

Délka léčby závisí na charakteru základního onemocnění.

##### **Dospělí a dospívající od 14 let:**

Jednorázová dávka tramadolu u dospívajících od 14 let a u dospělých je 1-2 ml injekčního roztoku (50-100 mg tramadolu). Interval mezi jednotlivými dávkami má být 4-6 hodin.

Nedostaví-li se žádaný analgetický efekt po 30-60 minutách po aplikaci 1 ml (50 mg léčivé látky), lze podat druhou jednorázovou dávku 1 ml (50 mg tramadolu) při respektování maximální denní dávky (400 mg).

### **Pediatrická populace**

Přípravek Tralgit není určený pro podávání dětem do 1 roku věku.

Dětem od 1 roku dávkujeme 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti 3-4krát denně. Interval mezi jednotlivými dávkami má být 4-6 hodin. Nesmí být překročena celková denní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně však 400 mg tramadol-hydrochloridu.

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

U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami. Dávkování při poruše funkce jater je třeba redukovat (nepodávat maximální denní dávky). Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 10 ml/min) se tramadol nepodává. Vzhledem k velkému distribučnímu objemu tramadolu není u dialyzovaných pacientů obvykle nutné přidávat další dávky.

### **Starší pacienti**

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

### Způsob podání

Přípravek je možno podat intravenózně, intramuskulárně, subkutánně nebo v infuzi.

### Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Tralgit 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 hyperalgezie, tolerance a progresse primárního onemocnění (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, opioidními analgetiky, psychotropní látkami nebo jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS;
- současné podávání s inhibitory MAO a do 14 dnů po jejich vysazení (viz bod 4.5);
- pacienti s epilepsií nedostatečně kontrolovanou léčbou.

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

Přípravek Tralgit má být používán s opatrností a pečlivým vyhodnocením přínosu a rizika při závislosti na opioidech, u pacientů s poraněním hlavy, šokem, sníženou úrovní vědomí neznámého původu, poruchami dýchacího centra či dýchání a u pacientů se zvýšeným nitrolebním tlakem. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s respiračním útlumem a u pacientů užívajících léky tlumící CNS nebo při výrazném překročení doporučené dávky, protože v těchto situacích nelze vyloučit respirační depresi.

Při podávání terapeutických dávek byly zaznamenány křeče a toto riziko může být zvýšeno, pokud jsou podávány dávky překračující horní hranici běžného denního dávkového rozmezí (400 mg). Riziko křečí může být zvýšeno u pacientů užívajících tramadol současně s přípravky, které mohou snížit práh pro vznik záchvatu (viz bod 4.5). Pacienti s epilepsií v anamnéze nebo pacienti náchylní k záchvatům mají být tramadolem léčeni pouze z vážných důvodů.

### Porucha funkce ledvin nebo jater

Pacientům s těžkým stupněm poruchy funkce ledvin nebo jater se může přípravek podávat jen v nezbytných případech, kdy prospěch léčby převyší její rizika. Pacientům s clearance kreatininu pod 10 ml/min se tramadol nepodává.

Monitorování hladin je vhodné u dlouhodobě léčených pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Dávkování při poruše funkce jater je nutno redukovat. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje prodloužení intervalu podání. U hemodialyzovaných pacientů obvykle není nutno přidávat další dávky vzhledem k velkému distribučnímu objemu tramadolu (viz bod 4.2).

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

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

Opakované užívání přípravku Tralgit 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 Tralgit 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 Tralgit 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 na aktivní metabolit O-desmethyltramadol, který má 200krát vyšší afinitu k opioidním  $\mu$  receptorům odpovědným za aktivitu tramadolu. 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 opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách. U pacientů, kteří jsou ultrarychlými metabolizátory, je expozice O-desmethyltramadolu vyšší, což vede k vyšší účinnosti tramadolu a vyššímu riziku nežádoucích reakcí. Při předepisování tramadolu pacientům, kteří jsou známými ultrarychlými metabolizátory, je třeba opatrnost.

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 %

Tramadol má být užíván s opatrností u pacientů s poruchou funkce nadledvin, protože opioidní analgetika mohou snižovat tvorbu kortizolu.

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

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

Současné užívání opioidů, včetně tramadolu, s alkoholem může vést k sedaci, respirační depresi kómatu a úmrtí. Současné užívání s alkoholem se nedoporučuje (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.

*Adrenální insuficience*

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní adrenální insuficienci, která vyžaduje sledování a glukokortikoidní substituční léčbu. Příznaky akutní nebo chronické nedostatečnosti nadledvin mohou zahrnovat 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.

*Pediatrická populace*

Tramadol se nepodává dětem do jednoho roku.

*Pooperační použití u dětí*

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný pooperačně dětem po tonzilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedl ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám. Při podávání tramadolu dětem k úlevě od pooperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné 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 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“

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

Přípravek Tralgit se nesmí z důvodu zvýšeného rizika serotoninové toxicity podávat současně s inhibitory MAO a do 14 dnů po jejich vysazení (viz bod 4.3).

##### 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 úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Současné užívání alkoholu a opioidů zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí vzhledem k aditivnímu tlumivému účinku na CNS.

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

##### Serotoninový syndrom

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

Při současném podávání tramadolu

- se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), tricyklickými antidepresivy, antipsychotiky a dalšími léčivými přípravky snižující práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol), může tramadol vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí.
- s inhibitory MAO, moklobemidem, selegilinem, linezolidem nebo alkoholem může dojít k excitaci nebo depresi CNS (hypertenze nebo hypotenze).
- s karbamazepinem může dojít ke snížení účinnosti tramadolu.
- s digoxinem může dojít ke zvýšení jeho toxicity.
- s ciprofloxacinem může dojít ke snížení plazmatické koncentrace ciprofloxacinu.
- s domperidonem a metoklopramidem dochází k antagonizaci jejich účinku na gastrointestinální trakt.
- s mexiletinem dochází ke zpoždění absorpci mexiletinu.
- s ritonavirem může dojít ke zvýšení hladiny tramadolu.
- s 5-HT<sub>3</sub> antagonistou ondansetronem v omezeném počtu studií zvýšila před nebo pooperační aplikace antiemetika potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.
- s anticholinergiky nebo léky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může dojít ke zvýšení anticholinergních nežádoucích účinků.
- Současné podávání tramadolu a kumarinových derivátů (např. warfarinu), vyžaduje u pacientů opatrnost a pečlivé sledování, protože u několika nemocných bylo popsáno zvyšování INR s významným krvácením a vznik ekchymóz.
- Kombinace tramadolu se smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. buprenorfinem, nalbufinem, pentazocinem) se nedoporučuje, protože analgetický účinek čistých agonistů, jako je tramadol může být teoreticky za těchto okolností snížený.
- Ostatní léčivé látky inhibující CYP3A4, jako ketokonazol a erythromycin, mohou potlačovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci), a pravděpodobně také jeho aktivního

O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl hodnocen (viz bod 5.2).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny embryotoxické ani teratogenní účinky tramadolu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Až 80 % podané dávky přípravku prochází placentární bariérou. Bezpečnost podávání tramadolu těhotným ženám nebyla potvrzena. Tramadol nemá být podáván těhotným ženám.

Podání tramadolu před porodem nebo v jeho průběhu nemá vliv na děložní kontraktilitu. U novorozenců může vyvolat změny dechové frekvence, které obvykle nejsou klinicky významné. Chronické užívání během těhotenství může vést k syndromu z vysazení u novorozenců.

##### Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka 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 používat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

##### Fertilita

Fertilita samců nebyla ovlivněna. Po vyšších dávkách (od 50 mg/kg/den výše) se u samic snižovala četnost březosti (viz bod 5.3).

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

Tramadol může i v případě dodržení doporučeného dávkování způsobovat ospalost a závratě. Platí to zejména na začátku léčby nebo při současném užívání s alkoholem a jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS. Při výskytu ospalosti nebo závratí pacient nesmí řídit motorová vozidla ani vykonávat jiné činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky tramadolu rozdělené do tříd podle databáze MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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):

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	vzácné	alergické reakce, anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	nechutenství*
	není známo	hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	vzácné	zmatenost, poruchy spánku, elace, dysforie, suprese aktivity, halucinace, změny kognitivních funkcí, změny senzorických funkcí, noční děsy
	velmi vzácné	závislost, neklid, agitovanost, nervozita
	není známo	delirium
Poruchy nervového systému	velmi časté	závratě
	časté	bolest hlavy, malátnost

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
	vzácné	změny chuti, parestézie, epileptiformní záchvaty, zvýšení aktivity,
	velmi vzácné	hyperkineze, třes
	není známo	serotoninový syndrom
Poruchy oka	vzácné	rozmazané vidění
	není známo	mióza
Srdeční poruchy	méně časté	palpitace <sup>1</sup> , tachykardie <sup>1</sup>
	vzácné	bradykardie
Cévní poruchy	méně časté	posturální hypotenze <sup>1</sup> , kardiovaskulární kolaps <sup>1</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	respirační deprese, dyspnoe, bronchospasmy, sípání, zhoršení astmatu
	není známo	škytavka
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	nauzea
	časté	zvracení, sucho v ústech, zácpa*
	méně časté	žaludeční obtíže*, průjem
	vzácné	gastrointestinální obtíže, bolest břicha*, říhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	pocení
	méně časté	pruritus, vyrážka, kopřivka
	velmi vzácné	angioneurotický edém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	vzácné	svalová slabost
	není známo	dystonie, hypertonie
Poruchy ledvin a močových cest	vzácné	poruchy močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	není známo	androgenní deficience (poruchy erekce/ejakulace)
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	poškození jater (hepatocelulární, smíšené, cholestatické)
Vyšetření	vzácné	zvýšení krevního tlaku
	velmi vzácné	zvýšení aktivity jaterních enzymů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	není známo	únava

\*údaje z poregistrační studie bezpečnosti

<sup>1</sup> Méně často může tramadol způsobit změny kardiovaskulárních funkcí. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především v souvislosti s intravenózní aplikací a u pacientů po fyzické zátěži.

Nejčastěji se vyskytují nauzea a závratě.

Mohou se vyskytnout různé psychické nežádoucí účinky, které se individuálně liší co do intenzity a povahy podle typu osobnosti a délky podávání přípravku.

Byly popsány vzácné případy epileptiformních záchvatů. Vyskytly se převážně po aplikaci vysokých dávek tramadolu nebo po současné aplikaci látek, které mohou snížit práh pro vznik záchvatů nebo samy vyvolávají křeče (např. antidepresiva nebo antipsychotika).

Bylo popsáno i zhoršení astmatu, i když nebyl zjištěn kauzální vztah.

Byla popsána deprese dechové funkce, která se vyskytla v případech, kdy byla značně překročena doporučená dávka a byly současně podány jiné látky s centrálním účinkem.

Může dojít k rozvoji závislosti. Mohou se objevit následující symptomy nebo abstinenční reakce, podobné těm, které lze pozorovat při vysazení opioidů: neklid (agitovanost), úzkost, nervozita,

nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální symptomy. K dalším symptomům, které byly pozorovány při vysazení tramadolu, patří: záchvaty paniky, silná úzkost, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé příznaky CNS (tj. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace, paranoia).

V několika velmi vzácných případech bylo popsáno zvýšení aktivity jaterních enzymů v časové souvislosti s podáváním tramadolu.

#### Léková závislost

Opakované užívání přípravku Tralgit, 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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Předávkování může být fatální. Příznaky předávkování opioidními analgetiky zahrnují miózu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, útlum a kóma, křeče a respirační depresi a/nebo příznaky serotoninového syndromu včetně spontánního myoklonu, indukovatelného nebo očního myoklonu, agitovanosti, diaforézy, třesu, hyperreflexie, hypertonie a tělesné teploty > 38 °C. Byl hlášen také serotoninový syndrom (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

### Léčba

Léčba předávkování musí být komplexní. Je potřebné zajistit ventilační parametry při dechovém útlumu a jen v případě křečové aktivity při zajištěných ventilačních parametrech podávat benzodiazepiny. Naloxon může pomoci antagonistovat dechový útlum. Další léčba je symptomatická se zaměřením na udržení vitálních funkcí. Při perorální intoxikaci se doporučuje gastrointestinální dekontaminace aktivním uhlím nebo výplachem žaludku pouze do 1/2 hodiny po požití tramadolu. Hemodialýza a hemofiltrace jen v minimální míře pomáhají eliminovat tramadol z krevního séra (samotné jsou proto při léčbě akutní intoxikace nedostatečné).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika (anodyna).  
ATC kód: N02AX02

### Mechanismus účinku

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 norepinefrinu v neuronech a zvyšování uvolňování serotoninu.

### Farmakodynamické účinky

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. Přípravek nemá žádné klinicky významné hemodynamické účinky.

### 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**

### Distribuce

Vazba tramadolu na plazmatické bílkoviny je 20 %, má velký distribuční objem (0,31  $VD_{ss}$  l/kg).

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

### Biotransformace

Biotransformace probíhá v játrech demetylací a konjugací, čímž vzniká 11 metabolitů, z nichž pouze jeden, O-desmethyltramadol, je farmakodynamicky aktivní a jeho aktivita k  $\mu$  receptorům je přibližně 200krát vyšší než u tramadolu. 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.

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

### Eliminace

Eliminační poločas tramadolu je asi 6 hodin, celková clearance je 467 ml/min po i.v. aplikaci a 710 po perorálním podání, více než 90 % tramadolu se vylučuje močí (z toho 70 % ve formě metabolitů), zbytek se vylučuje stolicí.

U pacientů starších 75 let může být eliminační poločas prodloužen přibližně 1,4násobně. U pacientů s jaterní cirhózou byl zjištěn eliminační poločas 13,3 + 4,9 hod (tramadol) a 18,5 + 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 + 3,2 hod a 16,9 + 3 hod, extrémní hodnoty dosáhly 19,5 hod, resp. 43,2 hod.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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 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 do 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 do 1 roku.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

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 zaznamenány žádné změny související s podávanou látkou. Pouze po vysokých dávkách, zřetelně převyšujících terapeutické rozmezí, se vyskytly projevy z ovlivnění centrálního nervového systému: neklid, slinění, křeče a úbytek tělesné hmotnosti. Bez jakýchkoliv reakcí tolerovali potkani a psi perorální dávky 20 mg/kg, resp. 10 mg/kg tělesné hmotnosti, a psi rektální dávku 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Dávky tramadolu od 50 mg/kg/den výše měly toxické účinky na potkani samice a zvyšovaly neonatální mortalitu. U potomstva se projevila retardace ve formě poruchy osifikace a opožděného otevírání 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 samců (nesignifikanční zvýšení u dávek od 15 mg/kg výše, závislé na dávce) a nárůst plicních nádorů u samic ve všech dávkovacích skupinách (signifikanční, ale nezávislé na dávce).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

natrium-acetát  
voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tramadol je inkompatibilní s injekčními roztoky diklofenaku, indometacinu, fenylobutazonu, diazepamem, flunitrazepamem, midazolamem a glyceroltrinitrátů.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření/naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění (fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukózy) před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z čirého skla třídy 1 s barevným odlamovacím kroužkem, etiketa, tvarovaná fólie z plastu pro uložení ampulí, krabička.

*Velikost balení:*

Tralgit 50 mg/ml:

- a) 5 ampulek po 1 ml (50 mg/1ml)
- b) 10 ampulek po 1 ml (50 mg/1ml)
- c) 100 ampulek po 1 ml (50 mg/1ml)

Tralgit 100 mg/2 ml:

- a) 5 ampulek po 2 ml (50 mg/1ml)
- b) 10 ampulek po 2 ml (50 mg/1ml)
- c) 100 ampulek po 2 ml (50 mg/1ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Tralgit 50 mg/ml nebo Tralgit 100 mg/2 ml

Výpočet objemu injekce:

- 1) Vypočítejte celkovou požadovanou dávku tramadol-hydrochloridu (mg): tělesná hmotnost (kg) x dávkování (mg/kg).
- 2) Vypočítejte objem zředěného roztoku (ml), který má být injektován: celkovou dávku (mg) vydělte příslušnou koncentrací zředěného roztoku (mg/ml, viz tabulka níže).

Tabulka: Ředění přípravku Tralgit

<b>Tralgit 50 mg/ml + přidané rozpouštědlo</b>	<b>Tralgit 100 mg/2 ml + přidané rozpouštědlo</b>	<b>Koncentrace zředěného roztoku pro injekci (mg tramadol-hydrochloridu/ml)</b>
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml

1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5 mg/ml

Nařeďte obsah ampulky přípravku Tralgit přidáním vhodného rozpouštědla (fyziologického roztoku, nebo 5% roztoku glukózy) podle Vašeho výpočtu, protřepejte a aplikujte vypočítaný objem naředěného roztoku. Přebytečný injekční roztok zlikvidujte.

Po otevření ampulky je třeba nepoužitý zbytek zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

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

Zentiva, a. s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

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

Tralgit 50 mg/ml: 65/027/04-C

Tralgit 100 mg/2 ml: 65/028/04-C

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

Datum první registrace: 18. 2. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 9. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 2. 2026