

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRAMAL RETARD 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
TRAMAL RETARD 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
TRAMAL RETARD 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TRAMAL RETARD 100 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tramadoli hydrochloridum 100 mg.  
TRAMAL RETARD 150 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tramadoli hydrochloridum 150 mg.  
TRAMAL RETARD 200 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tramadoli hydrochloridum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:  
monohydrát laktosy 2,5 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3 LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.  
TRAMAL RETARD TABLETY 100 mg: bílé kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým logem výrobce a na jedné straně a označením "T1" na druhé straně.  
TRAMAL RETARD TABLETY 150 mg: světle oranžové kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým logem výrobce na jedné straně a označením "T2" na druhé straně.  
TRAMAL RETARD TABLETY 200 mg: světle hnědooranžové kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým logem výrobce na jedné straně a označením "T3" na druhé straně.

### 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 má být k léčbě bolesti vybrána nejnižší možná účinná dávka.

Denní dávka léčivé látky nemá, kromě zvláštních klinických případů, překročit 400 mg.

Není-li určeno jinak, obvykle se přípravek TRAMAL RETARD užívá v těchto dávkách:

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

Obvyklá počáteční dávka je 100 mg 2 x denně, ráno a večer. Není-li bolest takovou dávkou potlačena, je možno zvýšit dávku na 150 mg nebo 200 mg tramadolu 2 x denně (viz bod 5.1).

#### *Pediatrická populace*

Tablety s prodlouženým uvolňováním nejsou vhodné pro děti do 12 let.

#### *Starší i pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

V případech závažné poruchy funkce ledvin nebo jater se podávání přípravku TRAMAL RETARD nedoporučuje.

#### *Délka léčby*

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

#### Způsob podání

Tablety se polykají celé, s dostatečným množstvím tekutiny, nekoušou se, ani se nedělí a lze je užívat nezávisle na jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo jinými psychotropními léky,
- Pacienti, kteří užívají inhibitory MAO nebo je užívali během posledních 14 dnů (viz bod 4.5),
- Pacienti s epilepsií, která není dostatečně kontrolována léčbou,
- Léčba abstinčních příznaků po vysazení omamných látek.

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

Zvlášť mimořádnou opatrnost vyžaduje použití tramadolu u pacientů se závislostí na opioidech, s poraněním hlavy, v šoku, se sníženým stupněm vědomí nejasného původu, s poruchami respiračního centra nebo respirační funkce a se zvýšeným nitrolebním tlakem.

Opatrnost vyžaduje použití tramadolu u pacientů se sklonem ke vzniku závislosti na opioidech.

### ***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.

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

Současné užívání přípravku TRAMAL RETARD 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 TRAMAL RETARD 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).

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

### ***Poruchy dýchání ve spánku***

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie ve spánku. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

U některých pacientů užívajících tramadol v doporučených dávkách byly hlášeny křeče. Riziko může být vyšší při dávkách tramadolu překračující doporučenou maximální denní dávku (400 mg). Navíc tramadol může zvyšovat pohotovost ke vzniku křečí 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 by měli být léčeni tramadolem pouze tehdy, jsou-li proto závažné důvody.

Může dojít k rozvoji tolerance a psychické nebo fyzické závislosti, a to zejména při

dlouhodobém užívání. U pacientů se sklonem ke zneužívání léků nebo závislosti je nutno omezit léčbu tramadolem pouze na krátký čas, za přísného lékařského dohledu.

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

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

### ***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 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 (%)
afriká/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%

### **Pediatrická populace**

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

#### Pomocné látky:

Přípravek TRAMAL RETARD obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

Přípravek TRAMAL RETARD se nesmí užívat současně s inhibitory MAO (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory MAO v období 14 dnů před užitím opioidu pethidinu byly pozorovány život ohrožující interakce projevující se na centrálním nervovém systému, respiračních a kardiovaskulárních funkcích. Stejně interakce s inhibitory MAO nelze vyloučit během léčby přípravkem TRAMAL RETARD.

Současné podávání přípravku TRAMAL RETARD s jinými látkami tlumícími CNS včetně alkoholu může zesilovat účinky na CNS (viz bod 4.8).

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

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).

Souběžné terapeutické užívání tramadolu 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 tramadolu a kumarinových derivátů (např. warfarinu), vyžaduje u pacientů pečlivé sledování, protože u několika nemocných 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 metabolismu jeho aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán (viz bod 4.8).

V několika studiích před- a pooperačního podávání antiemetického 5-HT<sub>3</sub> antagonisty, ondasetronu, vedlo u pacientů s pooperační bolestí ke zvýšené potřebě 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 přechází přes placentu. U člověka není k dispozici dostatek informací o bezpečnosti tramadolu v průběhu těhotenství. Proto těhotné ženy nemají tramadol užívat.

Je-li tramadol podán před a/nebo 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 novorozeneckého abstinčního syndromu.

##### Kojení

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

##### 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**

I při užívání podle návodu může TRAMAL RETARD vyvolat 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, obojí se vyskytuje u více než 10 % pacientů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )  
Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )  
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

### ***Poruchy imunitního systému***

*Vzácné:* alergická reakce (např. dušnost, bronchospasmus, sípavé dýchání, angioneurotický edém) a anafylaxe

### ***Poruchy metabolismu a výživy***

*Vzácné:* změny chuti k jídlu  
*Není známo:* hypoglykémie

### ***Psychiatrické poruchy***

*Vzácné:* halucinace, stavy zmatenosti, poruchy spánku, delirium, úzkost a noční můry. Nežádoucí účinky na psychiku po podání tramadolu se u jednotlivých pacientů mohou lišit v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a délce trvání terapie). Patří sem změny nálady (obvykle euforie, vzácněji dysforie), změny aktivity (obvykle snížení aktivity, vzácněji její zvýšení) a změny kognitivní a senzorické kapacity (např. způsob rozhodování, percepční poruchy). Může dojít ke vzniku lékové závislosti. Mohou se objevit abstinční příznaky podobné těm, které se vyskytují po vysazení opioidů jako: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky. Ostatní nežádoucí účinky pozorované po vysazení tramadolu velmi vzácně zahrnují: panické ataky, těžké stavy úzkosti, halucinace, parestézie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky (např. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace, paranoia).

### ***Poruchy nervového systému***

*Velmi časté:* závratě  
*Časté:* bolest hlavy, somnolence  
*Vzácné:* parestézie, třes, epileptiformní křeče, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace, synkopa), poruchy řeči.

Křeče se objevily především po podání vysokých dávek tramadolu a/nebo při současné terapii léky, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (viz body 4.4 a 4.5).  
*Není známo:* serotoninový syndrom

### ***Poruchy oka***

*Vzácné:* mióza, rozmazané vidění, mydriáza

### ***Srdeční poruchy***

*Méně časté:* ovlivnění kardiovaskulární (palpitace, tachykardie). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u nemocných vystavených tělesné zátěži.  
*Vzácné:* bradykardie

### ***Cévní poruchy***

*Méně časté:* poruchy kardiovaskulární regulace (posturální hypotenze nebo kardiovaskulární kolaps). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u nemocných vystavených tělesné zátěži.

### ***Respirační, hrudní a mediastinální poruchy***

*Vzácné:* útlum dýchání, dušnost

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.

*Není známo:* škytavka

### ***Gastrointestinální poruchy***

*Velmi časté:* nauzea

*Časté:* zácpa, sucho v ústech, zvracení

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

### ***Poruchy jater a žlučových cest***

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

### ***Poruchy kůže a podkožní tkáň***

*Časté:* hyperhidróza

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

### ***Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň***

*Vzácné:* svalová slabost

### ***Poruchy ledvin a močových cest***

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

### ***Celkové poruchy a reakce v místě aplikace***

*Časté:* únava

### ***Vyšetření***

*Vzácné:* zvýšení krevního tlaku

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky:* [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **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. Jako antidotum při útlumu dýchání lze použít naloxon. Ve studiích na zvířatech naloxon neměl žádný vliv na křeče. U těchto případů by měl být podán i.v. diazepam.

V případě perorální intoxikace je doporučena detoxikace použitím aktivního uhlí nebo výplachem žaludku pouze během 2 hodin po užití tramadolu. 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 přípravkem TRAMAL RETARD není vhodná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika (anodyna)  
ATC kód: N02 AX02

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Je to neselektivní čistý agonista opioidních receptorů  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  s vyšší afinitou 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 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 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

placebu 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

Po perorálním podání TRAMAL RETARD je u člověka většinou absorbováno 90 % tramadolu. Průměr absolutní biologické dostupnosti je přibližně 70 %, bez ohledu na požití jídla. Rozdíl mezi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným tramadolem je pravděpodobně způsoben nízkým metabolismem v játrech. Po perorálním podání je játry metabolizováno maximálně 30 %.

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

Po podání přípravku TRAMAL RETARD o síle 100 mg je maximální koncentrace v séru  $C_{\max} = 141 \pm 40$  ng/ml dosažena po 4,9 hodinách; po podání přípravku TRAMAL RETARD o síle 200 mg je dosaženo  $C_{\max} = 260 \pm 62$  ng/ml za 4,8 hodin.

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

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

Tramadol se v lidském organizmu metabolizuje především prostřednictvím N- a O-demethylace a konjugace O-demethylačních produktů s kyselinou glukuronovou. Farmakologicky aktivní je pouze O-desmethyltramadol. Mezi dalšími metabolity existují značné kvantitativní interindividuální rozdíly. Doposud bylo v moči nalezeno jedenáct metabolitů. V pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že O-desmethyltramadol je 2-4krát účinnější než mateřská látka. Jeho poločas  $t_{1/2,\beta}$  (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 a/nebo obou typů izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6, účastnících se biotransformace tramadolu.

Tramadol a jeho metabolity se téměř zcela vylučují ledvinami. Kumulativní močová exkrece činí 90 % celkové radioaktivity podané dávky. Při poruše funkce ledvin nebo jater může být poločas mírně prodloužen. U nemocných s jaterní cirhózou byly zjištěny eliminační poločasy  $13,3 \pm 4,9$  hod (tramadol) a  $18,5 \pm 9,4$  hod (O-desmethyltramadol); nejvyšší hodnoty dosahovaly 22,3 resp. 36 hodin. U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 5$  ml/min) činily hodnoty eliminačního poločasu  $11 \pm 3,2$  hod a  $16,9 \pm 3$  hod, nejvyšší hodnoty 19,5 hod resp. 43,2 hod.

Tramadol 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 100-300 ng/ml.

### **Pediatrická populace**

U pacientů ve věku 1 rok až 16 let byla farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu po jednorázovém nebo opakované 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-desmetyltramadolu studována, avšak nebyla plně charakterizována. Dle informací ze studií zahrnujících tuto věkovou skupinu, se u novorozenců rychlost tvorby O-desmetyltramadolu 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-desmetyltramadolu 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 tělesné 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 kancerogenitu 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 dávkové závislé nesignifikantní zvýšení u dávek 15 mg/kg a vyšších) a plicních nádorů u samic ve všech dávkovacích skupinách (signifikantní, ale na dávkové nezávislé zvýšení).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

TRAMAL RETARD 100 mg

*Jádro tablety:* Mikrokrystalická celulóza, hypromelosa 2208/100 000, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

*Potahová vrstva tablety:* Hypromelosa 2910/6, monohydrát laktosy, makrogol 6000,

propylenglykol, mastek, oxid titaničitý (E 171).

TRAMAL RETARD 150 mg

*Jádro tablety:* Mikrokrystalická celulóza, hypromelosa 2208/100 000, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

*Potahová vrstva tablety:* Hypromelosa 2910/6, monohydrát laktosy, makrogol 6000, propylenglykol, mastek, oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak chinolinové žluti (E 104), červený oxid železitý (E 172).

TRAMAL RETARD 200 mg

*Jádro tablety:* Mikrokrystalická celulóza, hypromelosa 2208/100 000, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

*Potahová vrstva tablety:* Hypromelosa 2910/6, monohydrát laktosy, makrogol 6000, propylenglykol, mastek, oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak chinolinové žluti (E 104), červený oxid železitý a hnědý oxid železitý (E 172).

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

5 let

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

*Druh obalu:* bílý, neprůhledný PP/Al blistr nebo PVC/PVDC/Al blistr, krabička

*Velikost balení:* 10, 30 nebo 50 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG,

Stadastr.2-18

61118 Bad Vilbel, Německo

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

TRAMAL RETARD 100 mg: 65/873/97-C  
TRAMAL RETARD 150 mg: 65/539/99-C  
TRAMAL RETARD 200 mg: 65/540/99-C

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

Datum první registrace 100 mg: 24. 9. 1997  
Datum posledního prodloužení 100 mg: 7. 11. 2007

Datum první registrace 150 a 200 mg: 4. 8. 1999  
Datum posledního prodloužení 150 a 200 mg: 29. 10. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 7. 2021