

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MABRON 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tramadoli hydrochloridum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Popis přípravku: Tobolky s vrchní částí tmavozelenou, spodní částí žlutou, obsahující nažloutlý prášek

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 zvolena nejnižší možná účinná dávka.

Denní dávka léčivé látky nemá, kromě zvláštních klinických případů, překročit 400 mg (viz bod 5.1).

Pokud není předepsáno jinak, má být MABRON podáván následujícím způsobem:

Dospělí a dospívající od 12 let

50 nebo 100 mg tramadol-hydrochloridu ve 4–6hodinových intervalech (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Vzhledem k velikosti dávky v tobolkách nejsou tobolky určeny dětem do 12 let.

Starší pacienti

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

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.

Způsob podání

Perorální podání

Tobolky se polykají celé, s dostatečným množstvím tekutiny, nedělí se, nežvýkají a lze je užívat nezávisle na jídle.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem MABRON 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).

Délka podávání

Přípravek MABRON se za žádných okolností nesmí podávat déle, než je nezbytně nutné. Pokud povaha a závažnost onemocnění vyžaduje dlouhodobou léčbu bolesti, mají být v pravidelných intervalech prováděny kontroly, zda a v jaké dávce je třeba přípravek dále podávat.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutní otrava alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo jinými psychotropními látkami
- pacienti léčení inhibitory MAO v současnosti nebo v posledních 14 dnech (viz bod 4.5)
- pacienti s epilepsií, která není dostatečně léčbou kontrolována
- substituční léčba drogové závislosti

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

S opatrností je třeba podávat MABRON pacientům citlivě reagujícím na opioidy.

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 souběžného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku MABRON 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 MABRON 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 hypoxemie ve spánku. Užívání 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 doporučeném dávkování byly hlášeny křeče. Riziko jejich výskytu může být zvýšeno při překročení doporučených denních dávek (400 mg). Současné podávání tramadolu a léků snižujících práh citlivosti ke vzniku záchvatů může také zvýšit riziko jejich vzniku (viz bod 4.5). Pacienti trpící epilepsií nebo se sklonem k záchvatům mají být léčeni tramadolem jen v závažných případech.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek MABRON, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku MABRON může vést k poruše z užívání opioidů. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku MABRON může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem MABRON 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 znamkách 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 znamkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

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

Tramadol není vhodný jako substituční lék u pacientů se závislostí na opioidech. Přestože je opioidním agonistou, nepotlačuje morfinové abstinční příznaky.

Nedostatečnost nadledvin

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní insuficienci nadledvin, která vyžaduje sledování a glukokortikoidní substituční léčbu. Příznaky akutní nebo chronické insuficience nadledvin mohou zahrnovat například závažnou bolest břicha, nauzeu a zvracení, nízký krevní tlak, mimořádnou únavu, sníženou chuť k jídlu a pokles 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 útlu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence (%)
africká/etiopská	29 %
afroamerická	3,4–6,5 %

asijská	1,2–2 %
kavkazská	3,6–6,5 %
řecká	6,0 %
maďarská	1,9 %
severoevropská	1–2 %

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 dětí podstupujících rozsáhlé chirurgické zákroky. Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity.

Pomocné látky se známým účinkem

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

MABRON se nesmí užívat 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. Během léčby přípravkem MABRON nelze stejné interakce s MAO vyloučit.

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

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

Současné užívání opioidů se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Výsledky dosud provedených farmakokinetických studií ukazují, že vznik klinicky relevantních interakcí při současném nebo předchozím podávání cimetidinu (enzymatický inhibitor) je nepravděpodobný. Současné nebo předchozí podávání karbamazepinu (enzymatického induktoru) může snížit koncentraci tramadolu v séru, a tím snížit analgetický účinek a zkrátit délku jeho trvání.

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

Současné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léčivých 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 vyvolat 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 opatrnost a pečlivé sledování, protože u několika nemocných bylo hlášeno zvyšování INR s významným krvácením a vznikem ekchymóz.

Ostatní inhibitory CYP3A4, například ketokonazol a erythromycin, mohou potlačovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a pravděpodobně také jeho aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce není znám.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly, že velmi vysoké dávky tramadolu ovlivňují vývoj orgánů, osifikaci a novorozeneckou mortalitu. Tramadol prochází přes placentu. Není k dispozici dostatek informací o bezpečnosti tramadolu v průběhu těhotenství u lidí. MABRON nemá být těhotným ženám podáván.

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. Dlouhodobé užívání v těhotenství může u novorozence vést ke vzniku abstinenčních příznaků.

Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky 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

I při užívání podle návodu může MABRON způsobovat spavost a závratě a může tak ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Platí to zejména při kombinaci s jinými psychotropními látkami, hlavně s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů a četnosti: 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 $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				alergické reakce (např. dyspnoe, bronchospasmus, dušnost, angioneurotický edém) a anafylaxe	

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy				změny chuti k jídlu	hypoglykémie
Psychiatrické poruchy				halucinace, stavy zmatenosti, poruchy spánku, delirium, úzkost a noční děsy *	
Poruchy nervového systému	závratě	bolest hlavy, ospalost		poruchy řeči, parestézie, třes, epileptiformní křeče**, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace, synkopa	poruchy řeči, serotoninový syndrom
Poruchy oka				mióza, mydriáza, rozmazané vidění	
Srdeční poruchy			ovlivnění kardiovaskulárního systému (palpitace, tachykardie)***	bradykardie	
Cévní poruchy			ovlivnění kardiovaskulárního systému (posturální hypotenze nebo kardiovaskulární kolaps)***		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				útlum dýchání, dyspnoe ****	škrtavka
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zácpa, sucho v ústech, zvracení	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 zvýšení jaterních enzymů.
Poruchy kůže a podkožní tkáně		hyperhidróza	kožní reakce (např. svědění, vyrážka, kopřivka)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				motorická slabost	

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest				poruchy mikce (dysurie a retence moči)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava			
Vyšetření				zvýšení krevního tlaku	

* Psychické nežádoucí účinky po podání tramadolu se u jednotlivých pacientů liší v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a délce léčby.). Patří sem změny nálad (obvykle euforie, vzácněji dysforie), změny aktivity (obvykle snížení, vzácněji zvýšení) a změny kognitivní a senzorické kapacity (např. způsobu rozhodování, percepční poruchy). Může dojít ke vzniku lékové závislosti.

Mohou se objevit příznaky z vysazení, podobné příznakům z vysazení u opioidů: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, tremor a gastrointestinální příznaky.

Velmi vzácně byly zaznamenány další příznaky po vysazení tramadolu, jako jsou: záchvaty paniky, závažná úzkost, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky (např. stavy zmatenosti, bludy, depersonalizace, derealizace a paranoia).

** 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).

*** Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u pacientů vystavených zvýšené tělesné zátěži.

**** Při významném překročení doporučených dávek a současném podávání jiných centrálně tlumivých látek (viz bod 4.5) může dojít k útlumu dýchání. Bylo popsáno zhoršení projevů astmatu, kauzální vztah však nebyl prokázán.

Léková závislost

Opakované užívání přípravku MABRON, a to i v terapeutických dávkách, může vest k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Po intoxikaci tramadolem lze očekávat v zásadě stejné příznaky, jako po předávkování jinými centrálně působícími analgetiky (opioidy): miózu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče, útlum dýchání až zástavu dechu.

Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Léčba

Postupujte dle obecných zásad první pomoci. Je nutné zajistit průchodnost dýchacích cest (pozor na aspiraci!), v závislosti na příznacích zajistit dýchání a cirkulaci. Antidotem při útlumu dýchání je naloxon.

Ve studiích na zvířatech neovlivnil naloxon křeče. V případě křečí podejte intravenózně diazepam.

V případě intoxikace perorálními formami je gastrointestinální detoxikace aktivním uhlím nebo gastrickou laváží doporučena pouze do dvou hodin po požití tramadolu. Gastrointestinální detoxikace v pozdějším časovém úseku je prospěšná pouze v případech intoxikace mimořádně velkým množstvím lékové formy s prodlouženým uvolňováním.

Tramadol ze séra lze hemodialýzou nebo hemofiltrací odstranit jen minimálně. Proto samotná hemodialýza nebo hemofiltrace není vhodná k léčbě akutní intoxikace.

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 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 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 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 se u lidí absorbuje více než 90 % tramadolu (tvrdé tobolky). Absorpční poločas je $0,38 \pm 0,18$ hod.

Srovnání AUC po perorálním a i.v. podání ukazuje na biologickou dostupnost 68 ± 13 % pro tobolky. Ve srovnání s ostatními opioidními analgetiky je absolutní dostupnost tramadolu ve formě tobolek extrémně vysoká.

Maximální koncentrace v séru je po podání tobolky tramadolu o síle 50 mg dosaženo asi po 2 hodinách. Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Vazba na plazmatické proteiny činí přibližně 20 %.

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).

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

Tramadol a jeho metabolity jsou téměř úplně vylučovány ledvinami. Kumulativní močová exkrece činí 90 % celkové radioaktivity podané dávky. Eliminační poločas $t_{1/2\beta}$ 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 $13,3 \pm 4,9$ hod (tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ hod (O-desmethyltramadol); v extrémních případech dosáhl hodnot 22,3 resp. 36 hodin. U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 5 ml/min) byly hodnoty eliminačního poločasu $11 \pm 3,2$ hod a $16,9 \pm 3$ hod, extrémní hodnoty dosáhly 19,5 hod, resp. 43,2 hod.

Tramadol se v lidském těle metabolizuje především prostřednictvím N- a O-demethylací a konjugací 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 původní látka. Jeho poločas $t_{1/2\beta}$ (u 6 zdravých dobrovolníků) je 7,9 hodiny (rozmezí 5,4–9,6 hodiny) a je v podstatě podobný tramadolu.

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 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 funkce ledvin 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. Pouze po vysokých dávkách značně převyšujících terapeutické rozmezí se vyskytly 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. Retardace u potomstva se projevila ve formě poruchy osifikace a pozdní 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 pozorovány nebyly. 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 studiích na myších byl prokázán zvýšený výskyt adenomů z jaterních buněk 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

Obsah tobolky

sodná sůl kroskarmelosy

povidon

mikrokrytalická celulóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Želatinová tobolka-tělo

želatina

oxid titaničitý (E 171)

chinolinová žlut'

žlutý oxid železitý (E 172)

Víčko

želatina

oxid titaničitý (E 171)

chinolinová žlut'

žlutý oxid železitý (E 172)

brilantní modř FCF

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/Al blistr, krabice

Velikost balení: 10, 20 nebo 30 tvrdých tobolek

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

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleous Street, 3011 Limassol, Kyp

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/1000/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 10. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 5. 2024