

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramabene 100 mg/ml perorální roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje tramadoli hydrochloridum 100 mg.  
Jeden ml roztoku = cca 40 kapek = 8 stisků dávkovací pumpy.

Lahvička s kapací vložkou (10, 30 ml):

Jedna kapka obsahuje tramadoli hydrochloridum 2,5 mg.

Lahvička s dávkovací pumpou (100 ml):

Jeden stisk dávkovací pumpy odpovídá tramadoli hydrochloridum 12,5 mg.

**Jeden stisk dávkovací pumpy odpovídá 5 kapkám z lahvičky s kapací vložkou.**

Pomocné látky se známým účinkem: glyceromakrogol-hydroxystearát.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Popis: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Akutní i chronické středně silné až silné bolesti různého původu.

Přípravek 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 by k léčbě bolesti měla být vybrána nejnižší možná účinná dávka. Maximální jednotlivá dávka je 100 mg tramadol-hydrochloridu. Maximální denní dávka obvykle nemá překročit 400 mg. Tramadol-hydrochlorid se nemá podávat déle, než je terapeuticky bezpodmínečně nutné.

Pokud je třeba dlouhodobá léčba bolestí, má se v kratších odstupech přezkoušet (případně vložení pauzy), zda a v jaké dávce se má tramadol-hydrochlorid dále podávat.

**Přípravek Tramabene je dodáván v lahvičce s kapací vložkou (10 ml, 30 ml) nebo v lahvičce s dávkovací pumpou (100 ml). Jeden stisk dávkovací pumpy odpovídá 5 kapkám z lahvičky s kapací vložkou. Viz převodní tabulka pro přepočet dávek:**

Množství tramadol-hydrochloridu	Odpovídající počet kapek	Odpovídající počet stisků dávkovací pumpy
12,5 mg	5 kapek	1 stisk
25 mg	10 kapek	2 stisky
37,5 mg	15 kapek	3 stisky
50 mg	20 kapek	4 stisky
62,5 mg	25 kapek	5 stisků
75 mg	30 kapek	6 stisků
87,5 mg	35 kapek	7 stisků
100 mg	40 kapek	8 stisků

#### Dospělí a dospívající od 14 let s tělesnou hmotností nad 50 kg

Při středně silných bolestech se podává jako jednotlivá dávka 50 mg (20 kapek nebo 4 stisky dávkovací pumpy). Pokud nedejde během 30-60 minut k ústupu bolesti, podá se další jednotlivá dávka 50 mg. Další dávky se podávají v intervalech 4-6 hodin až do denní dávky 400 mg (160 kapek nebo 32 stisků dávkovací pumpy/den).

V případě, že při silných bolestech se očekává potřeba vyšší dávky, podává se jako jednotlivá dávka 100 mg (40 kapek nebo 8 stisků dávkovací pumpy). Při chronických bolestech bývá postačující dávka 50 mg.

K léčení silných bolestí po operacích při analgetických postupech podle potřeby může být zapotřebí v prvních hodinách také vyšší dávkování. Spotřeba za 24 hodin však není obvykle vyšší než při obvyklém podávání. Účinek trvá podle bolesti 4-8 hodin. Obvykle není třeba překračovat denní dávku 400 mg (160 kapek nebo 32 stisků dávkovací pumpy/den).

Při nádorových bolestech, intraoperativně, nebo při silných bolestech postoperativně, mohou však být zapotřebí dávky až 600 mg za den (240 kapek nebo 48 stisků dávkovací pumpy/den), které lze ale podávat pouze výjimečně a po nezbytně nutnou dobu.

#### Dávkování u dětí a dospívajících ve věku 1-13 let

Dětem ve věku 1-13 let se podává jako jednotlivá dávka 1-2 mg tramadol-hydrochloridu/kg tělesné hmotnosti. Denní dávka je 4-8 mg/kg, rozdělená do 3-4 dílčích dávek. Interval mezi jednotlivými dávkami je nejméně 4 hodiny. Maximální denní dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti.

V následující tabulce jsou uvedeny typické příklady pro jednotlivé věkové skupiny.

Věk	Tělesná hmotnost (kg)	Množství tramadol-hydrochloridu v jednotlivé dávce (mg)
1 rok	10	10-20
3 roky	15	15-30
6 let	20	20-40
9 let	30	30-60
12 let	45	45-90

Většinou není třeba překročit denní dávku 400 mg (160 kapek nebo 32 stisků dávkovací pumpy/den). Bolesti vyvolané tumorem, intraoperativní stavy, silné pooperační bolesti (viz nahoře) však mohou vyvolat nutnost podání výrazně vyšší denní dávky.

#### **Zvláštní skupiny pacientů**

### Renální insuficience/dialýza a jaterní insuficience

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.

### Dávkování u starších pacientů

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.

### Poznámka

Doporučené dávkování je pouze vodítkem. V zásadě se mají podávat nejnižší analgeticky účinné dávky. Při léčení chronických bolestí se má dát přednost dávkování podle pevného časového plánu.

### Způsob podání

Roztok se užívá s trochou tekutiny nebo nakapaný na cukru, nezávisle na jídle.

Roztok je určen k perorálnímu užívání a nesmí být podáván parenterálně.

### Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Tramabene 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 progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na tramadol-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní otrava alkoholem, analgetiky, hypnotiky, opioidy nebo psychofarmaky.

Podávání současně s inhibitory MAO a dříve než 14 dnů po ukončení jejich užívání (viz bod 4.5).

Použití k substituční léčbě drogové závislosti.

Nekontrolovaná léčba epilepsie.

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

Tramadol se nemá podávat:

- při závislosti na opioidech;
- při úrazech hlavy
- při poruchách vědomí nejasného původu, poruchách dechového centra a/nebo dechových funkcí a při stavech se zvýšením intrakraniálního tlaku, pokud není prováděno umělé dýchání;
- při onemocněních mozku;
- při šoku;
- při epilepsii a náchylnosti k záchvatům křečí.

Tramabene nepodléhá ustanovením o omamných látkách.

Při použití tramadolu v doporučeném dávkování se vyskytly záchvaty křečí. Zvýšené riziko může nastat při podávání dávek, které překračují denní dávku 400 mg. Při současném podávání léků, které snižují křečový práh, může tramadol zvyšovat riziko záchvatů křečí (viz bod 4.5). Pacienti, kteří trpí epilepsií nebo sklonem ke křečovým záchvatům, mohou být tramadolem léčeni jen v naléhavých výjimečných případech.

Pacientům, kteří citlivě reagují na opioidy, se má tramadol podávat jen se zvýšenou opatrností.

Zvýšená opatrnost je nutná i u pacientů s jaterním a ledvinným selháním.

Během léčby tramadolem se nesmí pít alkoholické nápoje.

Tramadol není vhodnou substituční léčbou pro pacienty závislé na opioidech. Přípravek nepotlačuje abstinenci příznaky morfinu, ačkoli je agonista opioidů.

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

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

Existuje zkřížená tolerance s ostatními opioidy.

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

Současné užívání přípravku Tramabene 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 Tramabene 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.

### ***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.

### ***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 (%)
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 %

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

### ***Pediatrická populace***

Přípravek Tramabene se nepodává dětem do 1 roku.

### ***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.

**Přípravek Tramabene obsahuje sodík.** Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

**Přípravek Tramabene obsahuje glycerolmakrogol-hydroxystearát.** Může způsobit podráždění žaludku a průjem.

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

Současné podávání tramadolu s jinými léky tlumícími CNS nebo současné požívání alkoholu může vést k zesílení centrálně podmíněných nežádoucích účinků tramadolu. Současné užívání přípravku Tramabene s gabapentiny (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzii, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

Tramadol se nesmí kombinovat s inhibitory MAO (viz bod 4.3). Tramadol patří do skupiny opioidních analgetik, u nichž byly popsány závažné interakce s inhibitory MAO. Mohou se projevit excitací nebo depresí CNS (hypertenzí nebo hypotenzí). Stejně vzájemné působení s IMAO nelze u tramadolu vyloučit, proto nemá být užíván alespoň 2 týdny po přerušení léčby inhibitory MAO.

Kombinace tramadolu se smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. buprenorfinem, nalbufinem, pentazocinem) se nedoporučuje, protože analgetický efekt čistých agonistů může být za těchto okolností redukován.

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 norepinefrinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, mohou způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).

Karbamazepin (enzymový induktor) může snížit analgetický účinek tramadolu a zkrátit dobu jeho účinku.

Výsledky dosud provedených farmakokinetických studií ukazují, že současné nebo předchozí podávání cimetidinu (enzymový inhibitor) nevedlo ke vzniku klinicky relevantních interakcí.

Ritonavir může zvyšovat plazmatickou koncentraci opioidních analgetik (s výjimkou methadonu).

Současné podávání tramadolu a kumarinových derivátů (např. warfarinu), vyžaduje u pacientů pečlivé sledování, protože u několika nemocných bylo popsáno zvyšování INR a vznik ekchymóz.

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

Tramadol zvyšuje riziko toxicity digoxinu.

***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).

Ve studiích s před a pooperačním podáním antiemetika ondansetronu, 5-HT<sub>3</sub> antagonisty, byla u pacientů s pooperační bolestí zvýšená potřeba tramadolu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Pokud je v těhotenství indikováno léčení bolesti opioidy, je třeba použití omezit na podání jednotlivých dávek. Chronickému použití tramadolu je třeba se vyhnout po celou dobu těhotenství, protože tramadol prochází placentou a po porodu se mohou u novorozence objevit abstinenční příznaky. Studie na zvířatech prokázaly, že velmi vysoké dávky tramadolu mohou mít vliv na osifikaci. Teratogenní účinek nebyl prokázán.

Při podání před a během porodu neovlivňuje tramadol kontrakční schopnost dělohy. U novorozence může vést ke změnám dechové frekvence, které však obvykle nejsou klinicky významné.

##### Kojení

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

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

Tramadol může i při doporučeném způsobu použití změnit reakční schopnosti natolik, že schopnost řízení motorových vozidel a ovládání strojů je negativně ovlivněna. Při současném působení alkoholu či jiných psychotropních látek to platí ve zvýšené míře.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Pro hodnocení nežádoucích účinků byla použita následující klasifikace:

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 ( $< 1/10\ 000$ ), včetně jednotlivých hlášených případů.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů zjistit)

##### *Poruchy nervového systému*

Velmi časté: závratě.

Časté: bolesti hlavy, ospalost.

Vzácné: změny chuti k jídlu, abnormální koordinace pohybů, parestézie, třes, deprese dechu, epileptiformní křeče, synkopa.

Není známo: serotoninový syndrom

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 dojít k útlumu dýchání.

Epileptiformní křeče se objevily hlavně 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).

#### *Poruchy oka*

Vzácné: rozmazané vidění

#### *Poruchy imunitního systému*

Vzácné: alergické reakce (např. dušnost, bronchospasmus, sípavé dýchání, angioedém) a anafylaxe.

#### *Psychiatrické poruchy*

Vzácné: halucinace, zmatenost, poruchy spánku, úzkost a noční děsy.

Mohou se objevit rozmanité psychické nežádoucí účinky, které z hlediska intenzity a druhu jsou rozdílné podle osobnosti a trvání medikace, např. změny nálady (většinou zlepšení nálady, ojediněle dysforie), změny aktivity (většinou útlum, ojediněle zvýšení aktivity) a změny kognitivní a sensorické výkonnosti (např. v procesu rozhodování a vnímání). Může dojít ke vzniku závislosti.

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Není známo: hypoglykémie

#### *Srdeční poruchy*

Méně časté: palpitace, tachykardie.

Vzácné: bradykardie.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především u nemocných vystavených zvýšené tělesné zátěži.

#### *Cévní poruchy*

Méně časté: posturální hypotenze, kardiovaskulární kolaps

Vzácné: zvýšení krevního tlaku

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především u nemocných vystavených zvýšené tělesné zátěži.

#### *Gastrointestinální poruchy*

Velmi časté: nauzea

Časté: zácpa, sucho v ústech, zvracení

Méně časté: říhání, dráždění GIT (např. tlak v žaludku, pocit plnosti), průjem

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Velmi vzácné: zvýšení hodnot jaterních enzymů

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Velmi vzácné: poruchy močení (zhoršení mikce, retence moči).

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Časté: pocení.

Méně časté: kožní reakce jako pruritus, exantém, kopřivka.

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

Vzácné: dyspnoe

Vyskytlo se zhoršení astmatu, přičemž však příčinná souvislost s tramadolem nemohla být prokázána.

Není známo: škytavka

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



Vzácné: motorická slabost

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Časté: únava

Vzácné: Mohou se objevit abstinenci příznaky podobné abstinenci příznakům při vysazení opioidů: agitace, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky.

Ostatní velmi vzácné nežádoucí účinky, zaznamenané po vysazení tramadolu zahrnují: panické ataky, stavy výrazné úzkosti, halucinace, parestézie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky.

Léková závislost

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

**Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Příznaky

Známky intoxikace jsou poruchy vědomí až ke kómatu, generalizované epileptické záchvaty, pokles krevního tlaku, tachykardie, mióza, zvracení, útlum až zástava dýchání.

Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Léčba

Je nutné zajistit průchodnost dýchacích cest (pozor na aspiraci!), v závislosti na příznacích zajistit dýchání a cirkulaci. Antidotem při útlumu dýchání je naloxon. V případě křečí podejte intravenózně diazepam.

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

Při perorální intoxikaci může pomoci výplach žaludku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika (anodyna).

ATC kód: N02AX02

Tramadol je cyklohexanolvý derivát s opioidními agonistickými účinky. Vykazuje slabou afinitu k opioidním receptotům bez zvláštního upřednostnění některých typů receptorů. Působí analgeticky a antitusicky. V protikladu k morfinu nemá tramadol v analgetických dávkách v dosti širokém rozmezí žádné depresivní účinky na dýchání. Rovněž není ovlivněna motilita GIT. Účinky na kardiovaskulární systém jsou také nepatrné.

Doba působení je 4-8 hodin. Intenzita účinku se udává jako 1/10-1/6 intenzity účinku 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 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**

Tramadol se po perorálním podání (100 mg) absorbuje rychle a téměř kompletně. Absolutní biologická dostupnost činí po perorálním podání nezávisle na současném podání potravy v průměru 68 %. First pass efekt po perorálním podání je maximálně 30 %.

Po relativně krátké latentní fázi je nepatrný rozdíl poločasu absorpce mezi perorálními pevnými a tekutými formami. Distribuční objem je 0,3 l/kg, vazba na bílkoviny séra je okolo 20 %.

Po perorální aplikaci (100 mg) v tekuté formě je za 1,2 hodiny maximální plazmatická koncentrace  $C_{\max} = 309 \pm 90$  ng/ml a po stejné dávce v pevné formě je za 2 hodiny  $C_{\max} = 280 \pm 49$  ng/ml.

Tramadol přechází přes hematoencefalickou bariéru a přes placentu. Nalézá se v mateřském mléce společně s O-demetyl derivátem ve velmi malých množstvích (0,1 %, resp. 0,02 % podané dávky).

Eliminační poločas je nezávisle na aplikaci 5-7 hodin, u pacientů přes 65 let je nepatrně prodloužen.

Tramadol je metabolizován u člověka především N- a O-demetylací a konjugací O-demetylačních produktů s glukuronovou kyselinou. Jen O-demetyl-tramadol je farmakologicky aktivní. U dalších metabolitů existují z hlediska kvantity, výrazné interindividuální rozdíly. V moči bylo dosud nalezeno 11 metabolitů.

Tramadol a jeho metabolity se vylučují téměř úplně ledvinami. Při poruchách funkce jater a ledvin je třeba počítat s malým prodloužením poločasu. U pacientů s jaterní cirhózou byly zjištěny poločasy eliminace 13,3 $\pm$ 4,9 hod. (tramadol) a 18,5 $\pm$ 9,4 hod. (O-demetyltramadol), v extrémních případech 22,3 hod. resp. 36 hod. U pacientů se selháním ledvin (clearance kreatininu < 0,083 ml/min.) 11 $\pm$ 3,2 hod., resp. 16,9 $\pm$ 3,0 hod., v extrémních případech 19,5 hod., resp. 43,2 hod.

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

### Pediatrická populace

U pacientů ve věku 1 rok až 16 let byla farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu 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-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**

#### Akutní toxicita

LD<sub>50</sub> po perorální aplikaci byla u potkanů 228 mg/kg, u králíků 500 mg/kg; po i.v. aplikaci byla u potkanů 95 mg/kg a u psů 50 mg/kg.

Otrava se nezávisle od druhu zvířete a aplikační cesty projevuje motorickým neklidem, ataxií, později snížením spontánní aktivity, salivací, zvracením (pes), mydriázou, exoftalmem, třesy, křečemi, cyanózou a dyspnoe.

#### Chronická a subchronická toxicita

Při opakované perorální a parenterální aplikaci tramadolu po dobu 6-26 týdnů potkanům a psům a perorální aplikaci po dobu 12 měsíců u psů nevykázala hematologická, klinicko-chemická a histologická vyšetření žádné doklady pro změny vyvolané látkou. Teprve po vysokých dávkách, které překračují výrazně terapeutické dávky, vznikaly centrálně podmíněné příznaky (motorický neklid, salivace, křeče, snížení přírůstku váhy). Bez reakce snášeli potkani a psi perorální dávky 20 mg/kg, respektive 10 mg/kg, a psi rektálně 20 mg/kg.

#### Mutagenní a tumorigenní potenciál

V několika in vitro testovacích systémech byly pozorovány poukazy na mutagenní účinky. Vyšetření in vivo nepodalo žádné doklady pro mutagenní efekty. Tramadol lze podle těchto materiálů zařadit jako nemutagenní látku.

Studie kancerogenního potenciálu byly provedeny na potkanech a myších. Ze studií na potkanech nebyly žádné doklady pro látkou podmíněné zvýšení incidence nádorů. Ve studii na myších bylo pozorováno: zvýšená incidence adenomů jaterních buněk u samců (v závislosti na dávce od 15 mg/kg, ale nikoli signifikantně) a vzestup plicních nádorů u samic ve všech dávkových skupinách (signifikantní, ale na dávce nezávislé zvýšení).

#### Reprodukční toxicita

Dávky tramadolu od 50 mg/kg denně působily u potkanů toxicky na matky a vedly k vzestupu novorozenecké úmrtnosti. U potomstva vznikala zpoždění jako poruchy osifikace a zpoždění otevření pochvy a očí.

Fertilita potkaních samců nebyla ovlivněna. Samice vykazovaly po dávkách od 50 mg/kg denně nižší frekvenci zabřeznutí. U králíků se od 125 mg/kg vyskytovalo toxické působení na těhotenství a anomálie kostry u potomstva.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glycerol 85%, smetanové aroma, silice máty peprné, glyceromakrogol-hydroxystearát, sodná sůl sacharinu, natrium-cyklamat, čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Doba použitelnosti přípravku po prvním otevření: 12 měsíců.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Lahvička s kapací vložkou:

Lahvička z hnědého skla (třída 3) s kapací PE vložkou a s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (šroubovací, PP), krabička.

Velikost balení: 10, 30 ml

### Lahvička s dávkovací pumpou:

Lahvička z hnědého skla (třída 3), dávkovací pumpa, krabička.

Velikost balení: 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

### Způsob použití lahviček s kapací vložkou

Lahvička je opatřena uzávěrem zabraňujícím otevření dětmi. Otevře se tak, že uzávěr se stlačí pevně dolů a odšroubuje se proti směru hodinových ručiček. Při kapání se lahvička drží kolmo směrem dolů. Po použití se uzávěr opět pevně zašroubuje.

### Způsob použití lahviček s dávkovací pumpou

Při prvním použití se pumpa zmáčkne několikrát, dokud nevyteče tekutina (toto je nutné z technických důvodů, aby se naplnil mechanismus pumpy).

Při odměřování dávky se pod ústím pumpy podrží vhodná nádoba (lžice, pohárek apod.) a pumpa se zmáčkne tolikrát, kolikrát je třeba podle doporučené dávky

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

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

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO / REGISTRACNÍ ČÍSLA**

65/155/99-C

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

Datum první registrace: 10. 3. 1999

Datum prodloužení registrace: 23. 4. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 6. 2024