

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRAMAL 50 mg/1 ml injekční roztok
TRAMAL 100 mg/2 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TRAMAL 50 mg/1 ml:
Jedna ampule (1 ml) obsahuje tramadoli hydrochloridum 50 mg.
TRAMAL 100 mg/2 ml:
Jedna ampule (2 ml) obsahuje tramadoli hydrochloridum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Popis přípravku: Čirý, bezbarvý roztok.

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.

Pokud není předepsáno jinak, má být přípravek TRAMAL podáván v těchto dávkách:

Dospělí a dospívající od 12 let věku

50 – 100 mg tramadol-hydrochloridu po 4 – 6 hodinách (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Děti od 1 roku věku:

Jednotlivá dávka: 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Nesmí být překročena celková denní dávka 8 mg tramadol-hydrochloridu na kg tělesné hmotnosti, maximálně však 400 mg tramadol-hydrochloridu (viz bod 5.1).

Starší 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.

Způsob podání

Přípravek TRAMAL 50 mg/1 ml (a 100 mg/2 ml) injekční roztok jsou určeny k podání cestou:

- intravenózní
- intramuskulární
- subkutánní
- v infuzi

Injekční roztok se má podávat pomalu nebo naředěný v intravenózní infuzi.

Pokyny k ředění tohoto léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

Délka podávání

Přípravek TRAMAL nemá být za žádných okolností podáván déle, než je absolutně nezbytné. Jestliže je vzhledem k povaze a tíži onemocnění třeba dlouhodobá léčba bolesti přípravkem TRAMAL, pak má být pečlivě a pravidelně vyhodnocováno (s přestávkami v léčbě, je-li třeba) zda a v jakém rozsahu je další léčba potřebná.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem TRAMAL má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu tramadolem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

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 léčivými přípravky,
- Pacienti, kterým jsou podávány inhibitory MAO nebo je užívali během posledních dvou týdnů (viz bod 4.5),
- Pacienti s epilepsií, která není léčbou dostatečně kontrolována,
- Substituční léčba drogové závislosti.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

TRAMAL lze podávat jen s mimořádnou opatrností v případě závislosti na opioidech, při poranění hlavy, v šoku, při sníženém stupni vědomí nejasného původu, pacientům s poruchami dýchacího centra nebo dýchacích funkcí a pacientům se zvýšeným nitrolebním tlakem.

Podávání přípravku TRAMAL pacientům senzitivním k opioidům vyžaduje opatrnost.

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 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 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. 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 TRAMAL v doporučeném dávkování byly hlášeny křeče. Riziko jejich výskytu může být zvýšeno při překročení doporučených denních dávek (400 mg). Navíc současné podávání s léky snižujícími práh citlivosti ke vzniku záchvatů může zvýšit riziko jejich vzniku (viz bod 4.5). Pacienti s epilepsií nebo s náchylností k záchvatům by měli být léčeni tramadolem jen v závažných případech.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

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

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

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%

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.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 2 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

TRAMAL se nesmí podávat 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. Stejně interakce s inhibitory MAO nelze vyloučit během léčby přípravkem TRAMAL.

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

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

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 (enzymatický inhibitor) není pravděpodobný. Současné nebo předchozí podávání karbamazepinu (enzymatického induktoru) může snížit analgetický účinek a zkrátit dobu 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).

Při současném podávání tramadolu a kumarinových derivátů (např. warfarinu) je třeba opatrnosti, protože u některých pacientů bylo hlášeno zvýšení INR s velkým krvácením a vznikem ekchymóz.

Ostatní léčivé látky inhibující CYP3A4, jako ketokonazol a erythromycin, mohou potlačovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci), a pravděpodobně také jeho aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl hodnocen. (viz bod 4.8).

V omezeném počtu klinických hodnocení s před- a pooperačním podáním antiemetika 5-HT₃ antagonisty ondansetronu 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 pochází placentou. Pro použití tramadolu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. TRAMAL nemá být podáván těhotným ženám.

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 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.

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 tramadol vyvolat reakce jako spavost a závratě, a narušit tak schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména ve spojení s jinými psychotropními látkami, hlavně s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Hodnocení četnosti nežádoucích účinků je následující:

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 ($\leq 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Srdeční poruchy:

Méně časté: ovlivnění kardiovaskulárního systému (palpitace, tachykardie). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u nemocných vystavených zvýšené tělesné zátěži.

Vzácné: bradykardie.

Vyšetření:

Vzácné: zvýšení krevního tlaku

Cévní poruchy:

Méně časté: ovlivnění kardiovaskulárního systému (posturální hypotenze nebo kardiovaskulární kolaps). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u nemocných vystavených zvýšené tělesné zátěži.

Poruchy metabolismu a výživy:

Vzácné: změny chuti k jídlu.

Není známo: hypoglykémie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Vzácné: útlum dýchání, dyspnoe

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.

Není známo: škytavka

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: závratě

Časté: bolesti hlavy, ospalost

Vzácné: poruchy řeči, parestázie, třes, epileptiformní křeče, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace, synkopa.

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).

Není známo: poruchy řeči, serotoninový syndrom

Psychiatrické poruchy:

Vzácné: halucinace, stavy zmatenosti, poruchy spánku, delirium, úzkost a noční děsy.

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.

Léková závislost

Opakované užívání přípravku TRAMAL, 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).

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).

Poruchy oka:

Vzácné: mióza, mydriáza, rozmazané vidění.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea

Časté: zácpa, sucho v ústech, zvracení

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: hyperhidróza

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Vzácné: motorická slabost.

Poruchy jater a žlučových cest:

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

Poruchy ledvin a močových cest:

Vzácné: poruchy mikce (obtíže při močení, dysurie a retence moči).

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: alergické reakce (např. dyspnoe, bronchospasmus, dušnost, angioneurotický edém) a anafylaxe

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: únava

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

Príznaky

Po intoxikaci tramadolem lze očekávat v zásadě stejné příznaky, jako po předávkování jinými centrálně působícími analgetiky (opioidy). Ty zahrnují hlavně miózu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až koma, křeče, útlum dýchání až zástavu dechu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Léčba

Jsou nutná rychlá naléhavá opatření: udržení volných dýchacích cest (riziko aspirace!), udržení dýchání a krevního oběhu v závislosti na symptomech. Antidotem při útlumu dýchání je naloxon. Ve studiích na zvířatech naloxon neovlivnil křeče. V takových případech se musí podat intravenózně diazepam.

Hemodialýza nebo hemofiltrace odstraní tramadol ze séra jen minimálně. Proto léčba akutní intoxikace samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací není vhodná k detoxikaci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiné opioidy
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 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

Srovnání AUC po perorálním a intravenózním podáním ukazuje biologickou dostupnost $68 \pm 13\%$ pro TRAMAL tvrdé tobolky.

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Vazba na plazmatické proteiny činí asi 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 + 4,9 hod (tramadol) a 18,5 + 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 + 3,2 hod a 16,9 + 3 hod, extrémní hodnoty dosáhly 19,5 hod, resp. 43,2 hod.

Tramadol se v lidském organizmu 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 renálních funkcí může vést k pomalé eliminaci a akumulaci O-desmethyltramadolu u dětí mladších 1 roku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaném perorálním a parenterálním podávání tramadolu potkanům a psům po dobu 6-26 týdnů a po perorálním podávání tramadolu psům po dobu 12 měsíců nebyly při hematologických, biochemických a histologických vyšetřeních 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 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 otevření 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. 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 (nesignifikantní zvýšení u dávek od 15 mg/kg výše, závislé na dávce) a nárůst plicních nádorů u samic ve všech dávkovacích skupinách (signifikantní, ale nezávislé na dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát octanu sodného
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Bylo prokázáno, že TRAMAL injekční roztok je inkompatibilní s injekčními roztoky diklofenaku, indometacinu, fenylobutazonu, diazepam, flunitrazepam, midazolamu, glyceroltrinitrátu.

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

Ampule z bezbarvého skla, krabička

Velikost balení:

TRAMAL 50 mg/1 ml injekční roztok: 5 x 1 ml

TRAMAL 100 mg/2 ml injekční roztok: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

TRAMAL 50 mg/1 ml (nebo 100 mg/ 2 ml) injekční roztok

Výpočet objemu injekce:

- 1) Vypočítejte celkovou požadovanou dávku tramadoli hydrochloridum (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 TRAMAL ve formě injekčního roztoku

TRAMAL 50 mg/1 ml injekční roztok + přidané rozpouštědlo	TRAMAL 100 mg/2 ml injekční roztok + přidané rozpouštědlo	Koncentrace zředěného roztoku pro injekci (mg tramadoli hydrochloridum/ml)
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	5,0 mg/ml
-------------	--------------	-----------

Nařed'te obsah ampule přípravku TRAMAL přidáním vhodného rozpouštědla podle Vašeho výpočtu, protřepejte a aplikujte vypočítaný objem naředěného roztoku. Přebytný injekční roztok zlikvidujte.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastr.2-18
61118 Bad Vilbel, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

TRAMAL 50 mg/1 ml injekční roztok: 65/078/91-S/C
TRAMAL 100 mg/2 ml injekční roztok: 65/079/91-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 10. 1991
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 10. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 6. 2024