

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky:

TRAMAL injekční roztok 50 mg/1 ml obsahuje 0,7 mg sodíku
TRAMAL injekční roztok 100 mg/2 ml obsahuje 1,4 mg sodíku
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

Přípravky TRAMAL injekční roztok 50 mg/1 ml a 100 mg/1 ml jsou určeny k podání cestou

- intravenózní
- intramuskulární
- subkutánní
- v infuzi

Dávkování by mělo být nastaveno individuálně podle intenzity bolesti a individuální odpovědi pacienta. Obecně by měla být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

Pokud není předepsáno jinak, měl by být přípravek TRAMAL injekční roztok podáván následujícím způsobem:

Dospělí a mladiství od 12 let věku:

TRAMAL injekční roztok 50 mg/ ml nebo 100 mg/2 ml:
50 – 100 mg tramadoli hydrochloridum po 4 – 6 hodinách, přičemž celková denní dávka 400 mg tramadoli hydrochloridum by neměla být překročena, kromě případů mimořádných klinických situací.

Děti od 1 roku věku:

Jednotlivá dávka: 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti. Nesmí být překročena celková denní dávka 8 mg tramadoli hydrochloridum na kg tělesné hmotnosti, maximálně však 400 mg tramadoli hydrochloridum.

Starší pacienti:

Úprava dávkování u starších pacientů (až do 75 let) bez klinicky manifestní jaterní nebo renální insuficience není obvykle nutná. U pacientů starších 75 let může být eliminace prodloužena. V případě potřeby se proto intervaly mezi jednotlivými dávkami podle stavu pacienta prodlužují.

Insuficience jater a ledvin / dialýza

U pacientů s postižením jater a/nebo ledvin může být eliminace tramadolu zpomalena. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami podle potřeb pacienta.

Způsob podání

Injekční roztok se má podávat pomalu nebo naředěný v intravenózní infuzi. Pokyny k ředění přípravku před podáním jsou uvedeny v bodu 6.6.

Délka podávání:

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

4.3 Kontraindikace

TRAMAL injekční roztok je kontraindikován:

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1),
- při akutní otravě alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo jinými psychotropními léčivými přípravky,
- u pacientů, kterým jsou podávány inhibitory MAO nebo je užívali během posledních dvou týdnů (viz bod 4.5)
- u pacientů s epilepsií, která není léčbou dostatečně kontrolována,
- k substituční léčbě drogové závislosti.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

TRAMAL injekční roztok 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 injekční roztok pacientům senzitivním k opioidům vyžaduje opatrnost.

U některých pacientů užívajících TRAMAL injekční roztok 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.

Tramadol má nízký potenciál vzniku závislosti. Při dlouhodobém užívání může dojít ke vzniku tolerance a rozvoji psychické i fyzické závislosti. Nemocní se sklonem k zneužívání léků nebo se závislostí na ně by měli být tramadolem léčeni jen krátkodobě a pod pečlivým lékařským dohledem.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

TRAMAL injekční roztok 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 injekční roztok.

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

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.

Kombinace tramadolu se smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. buprenorfinem, nalbufinem, pentazocinem) se nedoporučuje, protože analgetický účinek čistých agonistů, jako je tramadol může být teoreticky za těchto okolností snížený.

Tramadol může zesílit působení selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a ostatních léků, které snižují práh vzniku záchvatů, a vyvolat křeče.

V ojedinělých případech byl při léčbě tramadolem zaznamenán vznik serotoninového syndromu v časové souvislosti v kombinaci s jinými serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou např. SSRI, tryptany nebo inhibitory MAO. Příznaky serotoninového syndromu mohou být např. zmatenost, agitace, horečka, pocení, ataxie, hyperreflexie, myoklonus a průjem. Vysazení serotoninergních přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení. Léčba závisí na povaze a závažnosti příznaků.

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-demetylovaného 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 Těhotenství a kojení

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 injekční roztok by neměl 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.

Do mléka se v průběhu kojení vyloučí přibližně 0,1% dávky tramadolu podané matce. Podávat TRAMAL injekční roztok kojícím ženám se nedoporučuje. Po jedné dávce tramadolu obvykle není nutné kojení přerušit.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
velmi vzácné ($\leq 1/10000$)
není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Srdeční a cévní 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: vzestup 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.

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.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté ($\geq 1/10$) : závratě

Časté: bolesti hlavy, ospalost

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

Epileptiformní 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

Psychiatrické poruchy:

Vzácné: halucinace, zmatenost, poruchy spánku, 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 závislosti. Mohou se objevit příznaky z vysazení, podobné příznakům z vysazení u opioidů:

agitace, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, tremor a gastrointestinální příznaky.

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

Poruchy oka:

Vzácné: neostré vidění.
Není známo: mydriáza

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea

Časté: zácpa, sucho v ústech, zvracení

Méně časté: říhání; podráždění gastrointestinálního traktu (pocit tlaku v žaludku, nadýmání), průjem.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: pocení

Méně časté: kožní reakce (např. svědění, rash, 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 přechodné zvýšení jaterních testů.

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 podání:

Časté : únava

4.9 Předávkování

Příznaky

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.

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. V pokusech 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ 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. Klinicky významné interakce nebyly dosud hlášeny.

Tramadol a jeho metabolity jsou téměř úplně vylučovány ledvinami. Kumulativní močová exkrece činí 90 % celkové radioaktivity podané dávky. Eliminační poločas $t_{1/2,B}$ je přibližně 6 hodin, bez ohledu na způsob podání. U pacientů starších 75-ti 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 nemocných s renálním postižením (clearance kreatininu < 5 ml/min) byly hodnoty eliminačního poločasu 11 + 3,2 hod a 16,9 + 3 hod, extrémní hodnoty dosáhly 19,5 hod, resp. 43,2 hod.

Tramadol se v lidském organismu 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 $t_{1/2,B}$ (u 6-ti 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.

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 otevírání vagíny a očí. Fertilita samců nebyla ovlivněna. Po vyšších dávkách (od 50 mg/kg/den výše) se u samic snižovala četnost březosti. U králíků se toxické účinky na samice a skeletální abnormality u jejich potomstva vyskytly po dávkách od 125 mg/kg výše.

V některých *in-vitro* testovacích systémech byly prokázány mutagenní účinky. Studie *in-vivo* takové účinky neprokázaly. Dle současných poznatků lze tramadol klasifikovat jako nemutagenní.

Studie na kancerogenitu tramadol-hydrochloridu byly prováděny na potkanech a myších. Studie na potkanech neprokázala v souvislosti s podáváním látky zvýšený výskyt nádorů. Ve studii na myších byl prokázán zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů u samců (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 na injekci

6.2 Inkompatibility

Bylo prokázáno, že TRAMAL injekční roztok je inkompatibilní (nelze smísit) s injekčními roztoky diklofenaku, indometacinu, fenylobutazonu, diazepamu, flunitrazepamu, midazolamu, glycerol-trinitrátu.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Ampule z bezbarvého skla, krabička

Velikost balení:

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

TRAMAL injekční roztok 100 mg/2 ml: 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 injekční roztok 50 mg/ ml nebo 100 mg/ 2 ml

Výpočet objemu injekce:

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

Tabulka: Ředění TRAMAL injekčního roztoku

TRAMAL injekční roztok 50 mg/ ml + přidané rozpouštědlo	TRAMAL injekční roztok 100 mg/ ml + 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 TRAMAL injekční roztok přidáním vhodného rozpouštědla podle Vašeho výpočtu , protřepejte a aplikujte vypočítaný objem naředěného roztoku. Přebytečný injekční roztok zlikvidujte.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH, Aachen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

TRAMAL injekční roztok 50 mg/ ml: 65/078/91-S/C

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11. 10. 1991/17.10.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.3.2012