

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRAMAL tobolky 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

Tvrdé tobolky

*Popis přípravku:* Tvrdé želatinové tobolky, víčko zelené, spodní část světle žlutá, uvnitř bílý až nažloutlý prášek, na tobolece černý potisk – logo firmy Grünenthal.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání

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 tobolky podáván následujícím způsobem:

#### Dospělí a mladiství od 12-ti let věku:

TRAMAL tobolky 50 mg:

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

Vzhledem k velikosti dávky v tobolkách nejsou tobolky určeny dětem mladším 12-ti let.

#### ***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***

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

#### ***Délka podávání:***

Přípravek TRAMAL tobolky 50 mg 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 tobolky, 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**

Přípravek TRAMAL tobolky 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 tobolky 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 tobolky pacientům senzitivním k opioidům vyžaduje opatrnost.

U některých pacientů užívajících TRAMAL tobolky 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 abstinenci příznaky.

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

TRAMAL tobolky 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 mg nelze vyloučit během léčby přípravkem TRAMAL tobolky.

Současné podávání přípravku TRAMAL tobolky 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 tramadol může být teoreticky za těchto okolností snížen.

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 s kombinací s jinými serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou např. SSRI, tryptany nebo inhibitory MAO. Příznaky serotoninového syndromu mohou být např. zmatenost, agitovanost, 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 několika 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 prochází placentou. Pro použití tramadolu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. TRAMAL tobolky by neměl 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 abstinčních příznaků.

Do mléka se v průběhu kojení vyloučí přibližně 0,1% dávky tramadolu podané matce. Podávat přípravek TRAMAL tobolky 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

**Poruchy krevního oběhu:**

*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:* závratě

*Časté:* bolesti hlavy, ospalost

*Vzácné:* parestézie, 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 mohou lišit 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 abstinenční příznaky, 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, parestezie, tinnitus a neobvyklé CNS příznaky (např. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace a paranoia).

**Poruchy oka:**

*Vzácné:* neostře 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 přechodná 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 zástava 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.

V případě intoxikace perorálními formami, gastrointestinální detoxikace aktivním uhlím nebo gastrickou laváží je 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.

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  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$ , s vyšší afinitou k receptoru  $\mu$ . Další mechanismy, které přispívají k analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvyšování uvolňování serotoninu.

Tramadol má antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nepůsobí analgetické dávky tramadolu v širokém 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**

Po perorálním podání se u lidí absorbuje více než 90% tramadolu (TRAMAL tablety). Absorpční poločas je  $0,38 \pm 0,18$  hod.

Srovnání AUC po perorálním a intravenózním podání ukazuje biologickou dostupnost  $68 \pm 13\%$  pro TRAMAL tobolky. Ve srovnání s ostatními opioidními analgetiky je absolutní dostupnost přípravku TRAMAL tobolky extrémně vysoká.

Maximální koncentrace v séru je po podání přípravku TRAMAL tobolky 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 přítomna 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  $13,3 \pm 4,9$  hod (tramadol) a  $18,5 \pm 9,4$  hod (O-desmethyltramadol); v extrémních případech dosáhl hodnot 22,3 resp. 36 hodin. U nemocných s renálním postižením (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 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  $t_{1/2,B}$  (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 popsány 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 březostí. 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 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**

Prášek uvnitř tobolky:

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Obal tobolky:

Želatina

Indigokarmín (E132)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PP-Al nebo PVC/PVDC (bílý) -Al blistr, krabička

Velikost balení: 10 nebo 20 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Grünenthal GmbH, Aachen, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

65/075/91-S/C

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

11. 10. 1991/17.10. 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28.3.2012