

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramadol Mylan 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Tramadol Mylan 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Tramadol Mylan 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tramadoli hydrochloridum 100 mg, 150 mg nebo 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,19 mg, 0,29 mg nebo 0,38 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Tramadol Mylan 100 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami a s vyraženým "M" na jedné straně a "TM1" na druhé straně.

Tramadol Mylan 150 mg: Světle oranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým "M" na jedné straně a "TM2" na druhé straně.

Tramadol Mylan 200 mg: Hnědo-oranžové, bikonvexní potahované tablety tvaru tobolky s vyraženým "M" na jedné straně a "TM3" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka musí být upravena v závislosti na intenzitě bolesti a citlivosti daného pacienta. Vždy se musí užívat pouze nejnižší dávka, která je dostatečná pro úlevu od bolesti. Pokud není předepsáno jinak,

podává se přípravek Tramadol Mylan takto:

Dospělí a dospívající starší 12 let:

Obvyklá počáteční dávka je 50 až 100 mg tramadol-hydrochloridu dvakrát denně, ráno a večer. Jestliže je úleva od bolesti nedostatečná, může být dávka titrována směrem nahoru na 150 mg nebo 200 mg tramadol-hydrochloridu dvakrát denně (viz bod 5.1).

V závislosti na potřebách pacienta, může být následující dávka podána za dříve než 12 hodin, ale nesmí být zároveň podána za dříve než 8 hodin po předchozí dávce. Za žádných okolností nesmí být užity více než dvě dávky v libovolném časovém úseku 24 hodin.

Pokud pro podání dávky není možné použít tuto sílu, jsou k dispozici další síly tohoto léčivého přípravku.

Obecně platí, že se musí užívat nejnižší analgeticky účinná dávka. S výjimkou zvláštních klinických situací nesmí být překročena denní dávka 400 mg tramadol hydrochloridu.

Tablety přípravku Tramadol Mylan nesmí být za žádných okolností podávány déle, než je nezbytně nutné.

Pediatrická populace

Tramadol Mylan není vhodný pro děti mladší 12 let.

Geriatrickí pacienti

Úprava dávky není obvykle u starších pacientů (do 75 let) bez klinicky manifestní jaterní nebo renální insuficience nutná. U starších pacientů (nad 75 let) může být prodloužena eliminace přípravku. Proto, pokud je to nutné, je třeba prodloužit dávkovací interval v závislosti na potřebách pacienta.

Porucha funkce ledvin/dialýza porucha funkce jater

U pacientů s renální a/nebo jaterní nedostatečností je zpožděna eliminace tramadolu. U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami v závislosti na potřebách pacienta. V případech závažné renální a/nebo závažné jaterní nedostatečnosti se léčba přípravkem Tramadol Mylan nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé, nesmí se dělit nebo žvýkat. Tablety se zapíjí dostatečným množstvím tekutiny a lze je užívat nezávisle na jídle.

Cíle léčby a její ukončení

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

4.3 Kontraindikace

Přípravek Tramadol Mylan je kontraindikován:

- při hypersenzitivitě na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1,
- u akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo jinými psychotropními léčivými přípravky,
- u pacientů, kteří jsou léčeni IMAO (inhibitory monoaminooxidázy) nebo pacientů, kteří je užívali během posledních 14 dnů (viz bod 4.5),
- u pacientů s epilepsií nedostatečně kontrolovanou léčbou,
- během odvykací léčby závislosti na narkoticích.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze se zvláštní opatrností lze tramadol hydrochlorid použít u pacientů závislých na opioidech, u pacientů s poraněním hlavy, šokem, sníženou úrovní vědomí nejasného původu, poruchami dýchacího centra nebo dýchání samotného, zvýšeným nitrolebním tlakem a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nebo funkce ledvin.

U pacientů citlivých na opiáty lze přípravek používat pouze se zvýšenou opatrností.

Přípravek Tramadol Mylan nesmí být užíván v kombinaci s alkoholem.

Při léčbě pacientů s respirační depresí nebo nadměrnou bronchiální sekrecí, pacientů současně léčených léčivými přípravky s tlumícím vlivem na CNS (viz bod 4.5), nebo pokud je výrazně překračována doporučená dávka (viz bod 4.9), je třeba dbát zvýšené opatrnosti, neboť v těchto situacích nelze vyloučit možnost respirační deprese.

Rizika plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky
Současné užívání přípravku Tramadol Mylan a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Tramadol Mylan současně se sedativy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám 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).

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.

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 nežádoucích účinků 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:

<u>Populace</u>	<u>Prevalence (%)</u>
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 %

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.

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.

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.

Křeče

U pacientů užívajících tramadol-hydrochlorid v doporučených dávkách byly hlášeny křeče. Riziko může být zvýšeno při dávkách tramadol-hydrochloridu vyšších, než je maximální doporučená denní dávka

(400 mg). Kromě toho může tramadol-hydrochlorid zvýšit riziko křečí u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují křečový práh (viz bod 4.5). Pacienti s epilepsií nebo se sklonem ke křečím musí být léčeni tramadol hydrochloridem pouze v mimořádně naléhavých případech.

Abstinenční příznaky u pacientů závislých na opioidech

Tramadol hydrochlorid není vhodný jako náhrada u pacientů závislých na opioidech. I když jde o opioidního agonistu, nedokáže tramadol potlačit abstinenci příznaky morfinu.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

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

Hyperalgezie

Hyperalgezie může být diagnostikována, pokud se u pacienta, který podstupuje dlouhodobou léčbu opioidy, vyskytuje zvýšená bolest. Ta může být kvalitativně a anatomicky odlišná od bolesti související s progresí onemocnění nebo s průlomovou bolestí vyplývající z rozvoje tolerance k opioidům. Bolest spojená s hyperalgezií bývá difuznější než již existující bolest a méně definovaná co do kvality. Příznaky hyperalgezie mohou ustoupit při snížení dávky opioidů.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tramadol-hydrochlorid se nesmí kombinovat s inhibitory MAO (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory MAO v období 14 dnů předcházejících použití opioidu pethidinu, byl pozorován rozvoj život ohrožujících interakcí postihujících centrální nervový systém, respirační a kardiovaskulární funkce. Stejně interakce s inhibitory MAO nelze vyloučit během léčby přípravkem

Tramadol Mylan.

Současné podávání tramadol-hydrochloridu s jinými léčivými přípravky tlumícími centrální nervový systém včetně alkoholu může zesilovat účinky na CNS (viz bod 4.8).

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

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky

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 farmakokinetických studií dosud prokázaly, že při současném nebo předchozím podávání cimetidinu (enzymový inhibitor) je rozvoj klinicky významných interakcí nepravděpodobný. Současné nebo předchozí podávání karbamazepinu (enzymový induktor) může snížit analgetický účinek a zkrátit dobu účinku.

Kombinace tramadol-hydrochloridu se smíšenými agonisty/antagonisty (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) není vhodná, protože analgetický efekt čistých agonistů může být teoreticky za těchto okolností snížen.

Tramadol-hydrochlorid může vyvolat křeče a zvýšit potenciál selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších křečových práh snižujících léčivých přípravků (jako je bupropion, mirtazapin a tetrahydrokanabinol) pro rozvoj křečí (viz bod 4.4).

Současné léčebné použití tramadolu a serotoninergních přípravků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), MAO inhibitory (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin může způsobit serotoninový syndrom, což je potencionálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).

Opatrnosti je třeba při současné léčbě tramadol-hydrochloridem a kumarinovými deriváty (např. warfarinem), neboť u některých pacientů existují hlášení o zvýšení INR spojeného se závažným krvácením a ekchymózami.

Další léčivé látky, které inhibují CYP3A4, například ketokonazol a erythromycin, by mohly inhibovat metabolismus tramadolu (N-demethylací) a pravděpodobně také metabolismus aktivního O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán (viz bod 4.8).

V omezeném počtu studií vedlo pre-nebo pooperační podání antiemetika ondansetronu (5-HT₃ antagonisty) k nutnosti zvýšení dávky tramadol-hydrochloridu potřebné k úlevě pooperační bolesti.

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tramadolu a smíšených agonistů-antagonistů opioidů nebo analgetik typu parciálních agonistů opioidů, protože to může způsobit snížení analgetického účinku tramadolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádná nebo pouze omezená data o použití tramadol-hydrochloridu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Studie tramadolu podávaného ve velmi vysokých dávkách prováděné na zvířatech prokázaly účinky na vývoj orgánů, osifikaci a novorozeneckou úmrtnost. Teratogenní účinky nebyly pozorovány. Tramadol prostupuje placentou (viz bod 5.3).

Přípravek Tramadol Mylan se nedoporučuje podávat těhotným ženám.

Pokud se tramadol-hydrochlorid podává před nebo během porodu, nemá vliv na děložní kontraktilitu. U novorozenců může vyvolat změny v dechové frekvenci, které obvykle nejsou klinicky významné. Chronické užívání během těhotenství může vést k abstinčním příznakům u novorozence.

Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užití 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 užití 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

Postmarketingová sledování nenaznačují efekt tramadol hydrochloridu na fertilitu. Studie na zvířatech neprokázaly efekt tramadol hydrochloridu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I když se podává v souladu s instrukcemi, může tramadol hydrochlorid způsobovat nežádoucí účinky jako je ospalost a závratě, a proto může zhoršit reakci řidičů a obsluhy strojů. Tyto účinky mohou být zvýšeny užitím alkoholu, na počátku léčby, při změně léčivého přípravku a při souběžném užití s jinými látkami s tlumivými účinky na CNS nebo s antihistaminiky. Pokud pacienti pocítí tyto účinky, je třeba je upozornit, aby neřídili vozidla ani neobsluhovali stroje. To platí zejména ve spojení s alkoholem a dalšími psychotropními látkami.

4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří nauzea a závratě, které se vyskytují u více než 10 % pacientů.

Četnost výskytu je v tabulce uváděna podle následující konvence:

- 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 $<1/1000$)
- velmi vzácné ($<1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
--------------------------	-----------------	------------------

<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné	Anafylaktické reakce, přecitlivělost (např. dušnost, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné Není známo	Změny v chuti Hypoglykémie, hyponatrémie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Vzácné	Halucinace, stavy zmatenosti, poruchy spánku, delirium, úzkost a noční můry. Po podání tramadol hydrochloridu se mohou vyskytnout psychické nežádoucí účinky, které se mezi jednotlivými pacienty liší v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a trvání léčby). Patří mezi ně změny nálady (obvykle euforie, občas dysforie), změny v aktivitě (obvykle snížení, občas zvýšení) a změny kognitivních a senzorických schopností (např. rozhodování, percepční poruchy). Může dojít k rozvoji závislosti. Příznaky z vysazení, podobné těm, které se objevují při vysazení opioidů, mohou zahrnovat: agitaci, úzkost, nervozitu, nespavost, hyperkinezi, třes a gastrointestinální příznaky. Další příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány v souvislosti s vysazením tramadol-hydrochloridu zahrnují: panické záchvaty, těžkou úzkost, halucinace, parestézie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky (tj. zmatenost, bludy, depersonalizace, derealizace, paranoiu)
<i>Poruchy nervového systému</i>	Velmi časté Časté Vzácné Velmi vzácné Není známo	Závratě Bolest hlavy, somnolence Parestézie, tremor, epileptiformní křeče*, mimovolní svalové kontrakce, abnormální koordinace, synkopa, poruchy řeči Vertigo Serotoninový syndrom
<i>Poruchy oka</i>	Vzácné	Mióza, rozmazané vidění, mydriáza
<i>Cévní poruchy</i>	Velmi vzácné	Návaly horka

<i>Srdeční poruchy</i>	Méně časté	Kardiovaskulární projevy (palpitace, tachykardie, posturální hypotenze nebo kardiovaskulární kolaps). Tyto nežádoucí reakce se mohou vyskytnout především po intravenózním podání a u pacientů, kteří jsou vystaveni fyzickému stresu).
	Vzácné	Bradykardie, zvýšení krevního tlaku.
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Vzácné	Respirační útlum*, dušnost
	Není známo	Bylo hlášeno zhoršení astmatu, i když příčinná souvislost nebyla stanovena.
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení, zácpa, sucho v ústech
	Méně časté	Říhání, gastrointestinální podráždění (pocit tlaku v žaludku, nadýmání), průjem, škytavka
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Hyperhidróza
	Méně časté	Kožní reakce (jako je svědění, vyrážka nebo kopřivka)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Vzácné	Svalová slabost
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Vzácné	Poruchy močení (obtížné močení, dysurie a retence moči)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Únava

*Pokud jsou výrazně překračovány doporučené dávky a jsou současně podávány jiné centrálně působící látky s tlumivým účinkem (viz bod 4.5), může dojít k útlumu dýchání.

Epileptiformní křeče se objevily hlavně po podání vysokých dávek tramadol-hydrochloridu nebo při současné terapii léčivými přípravky, které mohou snižovat křečový práh (viz bod 4.4 a 4.5).

Léková závislost

Opakované užívání přípravku Tramadol Mylan, 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

4.9 Předávkování

Příznaky

V zásadě lze při intoxikaci tramadol-hydrochloridem očekávat podobné příznaky jako u ostatních centrálně působících analgetik (opioidů). Jedná se zejména o miózu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až koma, křeče a respirační depresi až respirační zástavu. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Léčba

Aplikují se obecná neodkladná opatření. Ochrana dýchacích cest, udržení dýchání a krevní oběhu v závislosti na symptomech. Antidotum u respirační deprese je naloxon. Podání naloxonu může zvýšit riziko záchvatů. V experimentech na zvířatech neměl naloxon žádný vliv na křeče. V takových případech je třeba aplikovat intravenózně diazepam. V případě intoxikace perorálními lékovými formami se doporučuje provést v průběhu dvou hodin po požití tramadol-hydrochloridu gastrointestinální dekontaminaci pomocí aktivního uhlí. Gastrointestinální dekontaminace v pozdějším období může být užitečná v případě intoxikace mimořádně velkým množstvím nebo lékovou formou s prodlouženým uvolňováním.

Tramadol-hydrochlorid se ze séra eliminuje hemodialýzou nebo hemofiltrací minimálně. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem Tramadol Mylan samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací není vhodná k detoxikaci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná opioidní analgetika, ATC kód: N02AX02

Mechanismus účinku

Tramadol-hydrochlorid je centrálně působící opioidní analgetikum. Je to neselektivní čistý agonista μ , δ a κ opioidních receptorů s vyšší afinitou pro μ receptory. Další mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu neurony a posílení uvolňování serotoninu.

Tramadol-hydrochlorid má antitusické účinek. Na rozdíl od morfinu nemají analgetické dávky tramadolu v širokém rozsahu depresivní účinek na respiraci. Také gastrointestinální motilita je méně ovlivněna. Účinky na kardiovaskulární systém mají tendenci být velmi malé. Účinnost tramadolu se udává na úrovni 1/10 (desetiny) až 1/6 (šestiny) 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 sledována účinnost tramadolu superiorní vůči placebo a superiorní nebo ekvivalentní paracetamolu, nalbufinu, pethidinu a nízkým dávkám morfinu. Provedené studie prokázaly účinnost tramadolu. Bezpečnostní profil tramadolu byl obdobný u dospělých a pediatrických pacientů starších 1 roku (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Více než 90 % tramadol-hydrochloridu je po perorálním podání absorbováno. Průměrná absolutní biologická dostupnost je přibližně 70 %, bez ohledu na současný příjem potravy. Rozdíl mezi absorbovaným a dostupným nemetabolizovaným tramadol-hydrochloridem je pravděpodobně způsoben nízkým efektem prvního průchodu. Efektem prvního průchodu po perorálním podání je maximálně 30 %.

Po podání tramadol-hydrochloridu tablet s prodlouženým uvolňováním v dávce 100 mg je nejvyšší plazmatické koncentrace $C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml dosaženo po 4,9 hodiny. Po podávání tramadolu tablet s prodlouženým uvolňováním v dávce 200 mg je nejvyšší plazmatické koncentrace $C_{\max} 260 \pm 62$ ng/ml dosaženo po 4,8 hodiny.

Distribuce

Tramadol-hydrochlorid má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d, B} = 203 \pm 40$ l). Vazba na plazmatické bílkoviny činí přibližně 20 %.

Tramadol-hydrochlorid prochází hematoencefalickou a placentární bariérou. Velmi malé množství látky a jejího O-desmethyl derivátu se nachází v mateřském mléce (0,1 % respektive 0,02 % podané dávky).

Biotransformace

Eliminační poločas $t_{1/2, B}$ je přibližně 6 hodin, bez ohledu na způsobu podání. U pacientů nad 75 let může být prodloužen přibližně 1,4x.

U lidí je tramadol-hydrochlorid metabolizován především prostřednictvím N- a O-demetylace a konjugace O-demetylačních produktů s kyselinou glukuronovou. Pouze O-desmethyltramadol je farmakologicky aktivní. Existují značné interindividuální kvantitativní rozdíly mezi ostatními metabolity.

Dosud bylo v moči nalezeno jedenáct metabolitů. Pokusy na zvířatech ukázaly, že O-desmethyltramadol je zhruba 2-4x účinnější než mateřská látka. Jeho poločas $t_{1/2, B}$ (6 zdravých dobrovolníků) je 7,9 h (rozmezí 5,4 až 9,6 h) a je podobný poločasu tramadol-hydrochloridu.

Inhibice jednoho nebo obou typů izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6 podílejících se na biotransformaci tramadol-hydrochloridu může ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu nebo jeho aktivního

metabolitu.

Eliminace

Tramadol-hydrochlorid a jeho metabolity jsou téměř kompletně vylučovány ledvinami. Kumulativní vylučování močí je 90 % z celkové radioaktivně značené podané dávky. V případě zhoršené funkce jater a ledvin poločas může být poločas mírně delší. U pacientů s cirhózou jater je eliminační poločas $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) respektive $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetyltramadol), v krajním případě 22,3 h respektive 36 h. U pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu <5 ml/min) byly hodnoty $11 \pm 3,2$ h respektive $16,9 \pm 3$ h, v krajním případě 19,5 h respektive 43,2 h.

Linearita/nelinearita

Tramadol-hydrochloride má lineární farmakokinetický profil v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Vztah mezi koncentrací v krevním séru a analgetickým účinkem je závislý na dávce, ale v ojedinělých případech se výrazně liší. Sérová koncentrace 100 až 300 ng/ml je obvykle účinná.

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

Po opakovaném perorálním a parenterálním podávání tramadol-hydrochloridu potkanům a psům po dobu 6 až 26 týdnů a perorálním podávání psům po dobu 12 měsíců neprokázala hematologická, klinicko-chemická a histologická vyšetření žádné s látkou související změny. Vlivu na centrální nervovou soustavu byl patrný po podání vysokých dávek značně převyšujících terapeutické rozmezí: neklid, slinění, křeče, a snížený přírůstek hmotnosti. Potkani a psi tolerovaly perorální dávky 20 mg/kg respektive 10 mg/kg bez jakýchkoli reakcí; psi tolerovali rektální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti bez jakýchkoli reakcí.

U potkanů vyvolávaly dávky tramadol-hydrochloridu od 50 mg/kg/den výše toxické účinky u samic a vedly ke zvýšení novorozenecké úmrtnosti. U potomků byla patrná retardace v podobě poruch osifikace a zpožděného utváření vaginálního a očního otvoru. Samčí plodnost nebyla ovlivněna. Po vysokých dávkách (od 50 mg/kg/den výše) vykazovaly samice sníženou schopnost březosti. U králíků vedly dávky 125 mg/kg a vyšší k rozvoji kosterních anomálií u potomků.

V některých in-vitro testovacích systémech byly prokázány mutagenní účinky. In-vivo studie žádné takové účinky neprokázaly. Podle dosud získaných poznatků, může být tramadol klasifikován jako nemutagenní.

Studie tumorigenního potenciálu tramadol-hydrochloridu byly provedeny u potkanů a myší.

Studie u potkanů neprokázaly žádný nárůst výskytu nádorů v souvislosti s účinnou látkou. Studie na myších prokázaly zvýšený výskyt adenomů jaterních buněk u samců (závisejících na dávce, nesignifikanční zvýšení od dávky 15 mg/kg a výše) a zvýšení výskytu plicních nádorů v u samic ve všech dávkovacích skupinách (významné, ale na dávce nezávislé).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelosa 2208
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva 100 mg:

Hypromelosa 2910/6 (E464)
Monohydrát laktosy
Mastek (E553 b)
Makrogol 6000
Propylenglykol (E1520)
Oxid titaničitý (E171)

Potahová vrstva 150 mg:

Hypromelosa 2910/6 (E464)
Monohydrát laktosy
Mastek (E553 b)
Makrogol 6000
Propylenglykol (E1520)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Hnědý oxid železitý (E172)
Hlinitý lak chinolinové žluti (E104)

Potahová vrstva 200 mg:

Hypromelosa 2910/6 (E464)
Monohydrát laktosy
Mastek (E553 b)
Makrogol 6000
Propylenglykol (E1520)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Hlinitý lak chinolinové žluti (E104)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Al/OPA/PVC/Al blistry: 2 roky

HDPE lahvičky a Al/PVC/PE/PVDC blistry: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahve s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

HDPE lahve s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem obsahující 500 a 1000 tablet s prodlouženým uvolňováním (nemocniční balení).

Al/OPA/PVC/Al a Al/PVC/PE/PVDC blistry v papírových krabičkách obsahujících 10, 20, 20x1, 28, 30, 50, 56, 60, 60x1, 90 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tramadol Mylan 100 mg: 65/120/13-C

Tramadol Mylan 150 mg: 65/121/13-C

Tramadol Mylan 200 mg: 65/122/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRCE

Datum první registrace: 13. 3. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 8. 2024