

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tramadol Kalceks 50 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje tramadoli hydrochloridum 50 mg.
Jedna ampulka (1 ml) obsahuje tramadoli hydrochloridum 50 mg.
Jedna ampulka (2 ml) obsahuje tramadoli hydrochloridum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).
Čirý, bezbarvý roztok, bez viditelných částic.

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 je pro analgezii nutné použít nejnižší účinnou dávku. Celková denní dávka 400 mg tramadolu nesmí být překročena, s výjimkou specifických klinických případů (například v případě nádorové bolesti nebo silné pooperační bolesti).

Pokud není předepsáno jinak, má být Tramadol Kalceks podáván následujícím způsobem:

Dospělí a dospívající od 12 let

V závislosti na intenzitě bolesti se každých 4-6 hodin podává 50-100 mg tramadolu (což odpovídá 1-2 ml Tramadolu Kalceks). Celková denní dávka 400 mg nesmí být překročena.

Starší pacienti

U pacientů do 75 let bez klinických projevů jaterní nebo renální insuficience není úprava dávkování obvykle nutná. U pacientů starších 75 let může být prodloužena eliminace. Proto je v nezbytných případech nutné podle individuálních potřeb pacienta prodloužit interval mezi dávkami.

Renální insuficience/dialýza a hepatální insuficience

U pacientů s renální a/nebo hepatální insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je nutné podle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalů mezi dávkami.

Pediatrická populace

Tramadol Kalceks nemá být použit u dětí mladších 1 roku.

U dětí do 12 let je jednotlivá dávka tramadolu 1-2 mg na kg tělesné hmotnosti. Obecně má být pro analgezií zvolena nejnižší účinná dávka. Celková denní dávka nesmí překročit nižší z následujících hodnot – 8 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg léčivé látky.

Způsob podání

Intravenózní (roztok musí být aplikován pomalu (1 ml (50 mg tramadol-hydrochloridu) za minutu), intramuskulární nebo subkutánní injekce. Tramadol Kalceks se také může naředit v infuzním roztoku (například 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy) a aplikovat jako infuze.

Pokyny pro naředení léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

Délka podávání

Tramadol nemá být za žádných okolností podáván déle, než je nezbytně nutné. Jestliže je vzhledem k povaze a závažnosti onemocnění nutná dlouhodobá léčba bolesti tramadolem, pak musí být pečlivě a pravidelně vyhodnocována (s přestávkami v léčbě, je-li to třeba), aby se zjistilo, zda a v jakém rozsahu je další léčba potřebná.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku a/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 kteří je užívali během posledních 14 dnů (viz bod 4.5).
- Pacienti s epilepsií, která není léčbou dostatečně kontrolována.
- Substituční léčba drogové závislosti.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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:

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 %

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.

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.

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.

Jen s mimořádnou opatrností může být tramadol podáván pacientům závislým na opioidech, pacientům s poraněním hlavy, v šoku, se sníženým stupněm vědomí nejasného původu, s poruchami dýchacího centra nebo dýchacích funkcí a pacientům se zvýšeným nitrolebním tlakem.

Pacientům senzitivním k opioidům může být přípravek podáván pouze se zvláštní opatrností.

Opatrnosti je třeba dbát při léčbě pacientů s útlumem dýchání, nebo při souběžné léčbě s přípravky tlumícími CNS (viz bod 4.5), nebo pokud je výrazně překročena doporučená dávka (viz bod 4.9), jelikož možnost výskytu respiračního útlumu nelze za těchto situací vyloučit.

U některých pacientů, kteří dostávali tramadol v doporučených dávkách, byly hlášeny křeče. Riziko může být zvýšeno, pokud dávkování překročí doporučenou denní dávku (400 mg). Tramadol může zvýšit riziko záchvatů u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují práh citlivosti ke vzniku záchvatů (viz bod 4.5). U pacientů s epilepsií nebo s náchylností k záchvatům může být tramadol použit, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Může dojít k rozvoji tolerance a psychické a fyzické závislosti, a to zejména po dlouhodobém užívání. Proto pacienti se sklonem ke zneužívání léků nebo závislosti na nich mají být tramadolem léčeni pouze krátkodobě pod přísným lékařským dohledem.

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory MAO

Tramadol nesmí být používán v kombinaci s inhibitory MAO (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory MAO 14 dnů před použitím opioidu pethidinu byly pozorovány život ohrožující interakce ovlivňující centrální nervový systém a respirační a kardiovaskulární funkce. Stejně interakce s inhibitory MAO nelze při léčbě tramadolem vyloučit.

Cimetidin

Výsledky dosud provedených farmakokinetických studií ukazují, že při současném nebo předchozím podání cimetidinu (enzymatický inhibitor) nejsou klinicky významné interakce pravděpodobné.

Karbamazepin

Současné nebo předchozí podávání karbamazepinu (enzymatický induktor) může snížit analgetický účinek a zkrátit dobu působení.

Látky ovlivňující CNS

Současné podávání přípravku Tramadol Kalceks s jinými léky tlumícími centrální nervový systém, včetně alkoholu, může zesilovat účinky na CNS (viz bod 4.8).

Tramadol může vyvolat křeče a zvyšovat potenciál pro vznik křečí u selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a dalších léčivých přípravků snižujících práh pro vznik křečí (jako například bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).

Současné terapeutické užití tramadolu a serotonergních léků, 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 vyvolat serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).

Kumarinové deriváty

Při současné léčbě tramadolem a kumarinovými deriváty (např. warfarin) je třeba opatrnosti, protože u některých pacientů bylo hlášeno zvýšení INR s velkým krvácením a ekchymózami.

Inhibitory CYP3A4

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

Ondansetron

V omezeném počtu studií s předoperačním a pooperačním podáním antiemetického 5-HT₃ antagonisty ondansetronu vzrostla u pacientů s pooperační bolestí potřeba tramadolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech s tramadolem podávaným ve velmi vysokých dávkách prokázaly účinky na vývoj orgánů, osifikaci a neonatální mortalitu. Tramadol prostupuje placentou. Pro bezpečné použití tramadolu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Proto nemá být tramadol používán u těhotných žen.

Tramadol podaný před nebo během porodu neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vyvolat změny dechové frekvence, které obvykle nejsou klinicky významné. Dlouhodobé užívání během těhotenství může vést ke vznikům abstinenčních příznaků u novorozence.

Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užitá matkou upravené dle hmotnosti matky. Z tohoto důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

Fertilita

Po uvedení přípravku na trh nebyly pozorovány žádné účinky tramadolu na fertilitu. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky tramadolu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I při použití podle pokynů může tramadol vyvolat reakce jako ospalost a závrať, a tudíž může zhoršit reakce řidičů a obsluhy strojů. Toto platí zejména ve spojení s alkoholem a jinými psychotropními látkami.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. Frekvence jsou hodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Poruchy imunitního systému

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

Srdeční poruchy

Méně časté: ovlivnění kardiiovaskulární regulace (palpitace, tachykardie). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout zejména po intravenózním podání a u pacientů vystavených fyzické zátěži.

Vzácné: bradykardie.

Vyšetření

Vzácné: zvýšení krevního tlaku.

Cévní poruchy

Méně časté: ovlivnění kardiiovaskulární regulace (posturální hypotenze nebo kardiiovaskulární kolaps). Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout zejména po intravenózním podání a u pacientů vystavených fyzické zátěži.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: závrať.

Časté: bolest hlavy, ospalost.

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

Křeče se objevily zejména po podání vysokých dávek tramadolu nebo po současné léčbě s přípravky snižujícími práh pro vznik záchvatů (viz body 4.4 a 4.5).

Není známo: serotoninový syndrom.

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: změny chuti k jídlu.

Není známo: hypoglykemie.

Psychiatrické poruchy

Vzácné: halucinace, zmatenost, poruchy spánku, delirium, úzkost a noční můry.

Po podání tramadolu se mohou vyskytnout psychické nežádoucí účinky, které se liší u jednotlivých pacientů v intenzitě a charakteru (v závislosti na osobnosti pacienta a délce léčby). Patří sem změny nálady (obvykle euforie, vzácněji dysforie), změny aktivity (obvykle snížení, vzácněji zvýšení) a změny kognitivní a senzorické kapacity (např. způsobu chování, percepční poruchy).

Může dojít ke vzniku lékové závislosti. Mohou se objevit příznaky z vysazení, podobné příznakům z vysazení u opioidů. Patří sem: agitovanost, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, tremor a gastrointestinální příznaky. Další příznaky, které byly po vysazení tramadolu pozorovány velmi vzácně, zahrnují: záchvaty paniky, závažná úzkost, halucinace, parestezie, tinnitus a neobvyklé příznaky CNS (např. zmatenost, deziluze, depersonalizace, derealizace, paranoia).

Poruchy oka

Vzácné: mióza, mydriáza, neostře vidění.

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 hlášeno zhoršení projevů astmatu, avšak kauzální vztah nebyl prokázán.

Není známo: škytavka.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea.

Časté: zácpa, sucho v ústech, zvracení.

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

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: v několika ojedinělých případech bylo v časové souvislosti s léčbou tramadolem popsáno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: hyperhidróza.

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: svalová slabost.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: poruchy mikce (dysurie a retence moči).

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

Příznaky

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

Léčba

Jsou nutná obecná naléhavá opatření: udržení volných dýchacích cest (aspirace), udržení dýchání a krevního oběhu v závislosti na symptomech. Antidotem při útlumu dýchání je naloxon. V pokusech na zvířatech neměl naloxon vliv na křeče. V těchto případech musí být intravenózně podán diazepam. V případě perorální intoxikace se v době do 2 hodin po příjmu tramadolu doporučuje pouze gastrointestinální dekontaminace aktivním uhlím nebo výplachem žaludku. Gastrointestinální dekontaminace v pozdější době může být účelná v případě intoxikace mimořádně velkým množstvím tramadolu nebo lékové formy s prodlouženým uvolňováním.

Tramadol je ze séra eliminován hemodialýzou nebo hemofiltrací jen minimálně. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem Tramadol Kalceks samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací není k detoxikaci vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, jiné opioidy

ATC kód: N02AX02

Mechanismus účinku

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 jeho 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 dýchání. 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 zahrnujících více než 2000 pediatrických pacientů od novorozenců do 17 let. Indikace léčby bolesti zahrnuté v těchto studiích zahrnovaly bolest po operaci (především abdominální), po chirurgické extrakci zubu, z důvodu zlomenin, popálenin a úrazů, stejně tak ostatních bolestivých stavů, které mohly vyžadovat analgetickou léčbu po dobu nejméně 7 dnů.

Po jednorázovém podání až 2 mg/kg tělesné hmotnosti nebo po opakovaném podání až 8 mg/kg tělesné hmotnosti denně (až po maximálně 400 mg denně) byla účinnost tramadolu shledána jako superiorní vůči placebo, a superiorní nebo ekvivalentní paracetamolu, nalbufinu, pethidinu nebo nízkým dávkám morfinu. Bezpečnostní profil tramadolu byl podobný u dospělých a pediatrických pacientů starších 1 roku (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol je po intramuskulárním podání u lidí rychle a úplně absorbován: maximální koncentrace v séru (C_{max}) je dosaženo po 45 minutách a biologická dostupnost je téměř 100 %.

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

Tramadol prochází hematoencefalickou a placentární bariérou. Velmi malá množství léčivé látky a jejího O-desmethyl derivátu jsou přítomná v mateřském mléce (0,1 %, resp. 0,02 % podané dávky).

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

Tramadol a jeho metabolity jsou téměř úplně vylučovány ledvinami. Kumulativní vylučování močí 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 $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmethyltramadol), v extrémních případech 22,3 h, resp. 36 h. U pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu <5 ml/min) byly hodnoty $11 \pm 3,2$ h a $16,9 \pm 3$ h, v extrémních případech 19,5 h, resp. 43,2 h.

U lidí je tramadol metabolizován převážně prostřednictvím N- a O-demethylace a konjugací O-demethylačních produktů s kyselinou glukuronovou. Farmakologicky aktivní je pouze O-desmethyltramadol. Mezi ostatními metabolity existují značné interindividuální kvantitativní rozdíly. Doposud bylo v moči nalezeno 11 metabolitů. Pokusy na zvířatech prokázaly, že O-desmethyltramadol je 2-4krát účinnější než původní látka. Jeho poločas $t_{1/2,\beta}$ (u 6ti zdravých dobrovolníků) je 7,9 h (v rozmezí 5,4-9,6 h) a je přibližně stejný jako u tramadolu.

Tramadol má v terapeutickém dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetický profil. Vztah mezi sérovými koncentracemi a analgetickým účinkem závisí na dávce, avšak v ojedinělých případech se výrazně liší. Obvykle je účinná sérová koncentrace 100-300 ng/ml.

Pediatrická populace

Obecně byla farmakokinetika tramadolu a O-desmethyltramadolu po jednorázovém a opakovaném perorálním podání dávky adjustované podle tělesné hmotnosti u dětí ve věku od 1 roku do 16 let podobná farmakokinetice u dospělých, 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, ale nebyla plně charakterizována. Informace ze studií zahrnujících tuto věkovou skupinu naznačují, že rychlost tvorby O-desmethyltramadolu cestou CYP2D6 se u novorozenců plynule zvyšuje a předpokládá se, že asi v 1 roce věku je dosaženo stejné aktivity CYP2D6 jako u dospělých. Navíc 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 měsíců a perorálním podávání psům po dobu 12 měsíců nebyly při hematologických, klinicko-chemických 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: nepokoj, slinění, křeče, snížený přírůstek hmotnosti. Bez jakýchkoli reakcí tolerovali potkani a psi perorální dávky 20 mg/kg a 10 mg/kg tělesné hmotnosti, v uvedeném pořadí, a psi rektální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Dávky tramadolu od 50 mg/kg/den výše měly toxické účinky na samice potkanů a zvyšovaly neonatální mortalitu. U potomstva se retardace projevila ve formě poruchy osifikace a opožděného otevírání vagíny a očí. Fertilita samců potkanů nebyla ovlivněna. Po vyšších dávkách (od 50 mg/kg/den výše) samice vykazovaly sníženou míru 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* žádné takové účinky neprokázaly. Podle dosud získaných poznatků lze tramadol klasifikovat jako nemutagenní.

Na potkanech a myších byly provedeny studie kancerogenity tramadol-hydrochloridu. Studie na potkanech neprokázala žádný významný nárůst výskytu nádorů související s látkou. Ve studii

na myších se zvýšil výskyt hepatocelulárních adenomů u samců (na dávce závislý nesignifikantní nárůst u dávek od 15 mg/kg výše) a nárůst pulmonálních nádorů u samic ve všech dávkovacích skupinách (signifikantní, ale ne závislé na dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tramadol Kalceks se nesmí mísit s injekčním nebo infuzním roztokem obsahujícím diklofenak, indometacin, fenylbutazon, diazepam, midazolam, flunitrazepam a glycerol-trinitrát. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po otevření ampulky musí být přípravek použit okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při 25 °C s 0,9% roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění nebo prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml nebo 2 ml roztoku v ampulce z bezbarvého borosilikátového skla třídy I s linkou nebo bodem označujícím místo zlomu.

5 ampulek v PVC vložce.

1 vložka (5 ampulek) nebo 2 vložky (10 ampulek) v kartonové krabičce.

20 vložek (100 ampulek) v kartonové krabičce (pro použití v nemocnici).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití.

Tramadol je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy pro infuzi.

Výpočet objemu injekce

1) Vypočítejte celkovou požadovanou dávku tramadol-hydrochloridu (mg): tělesná hmotnost (kg) x dávkování (mg/kg).

- 2) Vypočítejte objem zředěného roztoku (ml), který má být podán: celkovou dávkou (mg) vydělte příslušnou koncentrací zředěného roztoku (mg/ml; viz tabulka níže).

Tabulka: Ředění Tramadolu Kalceks injekční/infuzní roztok

Koncentrace roztoku (mg tramadol-hydrochloridu/ml)	zředěného tramadol-	Tramadol Kalceks 50 mg/ml injekční/infuzní roztok (1 ml ampule) + přidání ředící roztok	Tramadol Kalceks 50 mg/ml injekční/infuzní roztok (2 ml ampule) + přidání ředící roztok
25,0 mg/ml		1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml
16,7 mg/ml		1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml
12,5 mg/ml		1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml
10,0 mg/ml		1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml
8,3 mg/ml		1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml
7,1 mg/ml		1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml
6,3 mg/ml		1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml
5,6 mg/ml		1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml
5,0 mg/ml		1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml

Podle Vašeho výpočtu nařeďte obsah ampulky Tramadol Kalceks přidáním vhodného ředícího roztoku, protřepejte a podejte vypočtený objem naředěného roztoku.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: + 371 67083320

e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

65/169/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 10.2017

Datum prodloužení registrace: 7. 11. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 5. 2022