

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MABRON
100 mg/2 ml, injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka obsahuje 100 mg tramadólum-chloridu v 2 ml vodného roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok
Číry bezfarebný až takmer bezfarebný roztok v hnej sklenenej ampulke

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne silnej až silnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má prispôbiť intenzite bolesti a citlivosti každého pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgetika. Celková denná dávka nemá presiahnuť 400 mg tramadólum-chloridu, s výnimkou špeciálnych klinických okolností.

Pokiaľ lekár neurčí inak, MABRON injekčný roztok sa má používať:

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov

50 – 100 mg tramadólum-chloridu po 4 – 6 hodinách.

V závislosti od intenzity bolesti účinok pretrváva 4 až 8 hodín.

Pediatrická populácia

Deťom vo veku od 1 do 11 rokov sa podáva jednotlivá dávka 1 – 2 mg tramadólum-chloridu na kilogram telesnej hmotnosti.

Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia účinná dávka analgetika. Denné dávky 8 mg tramadólum-chloridu na kilogram telesnej hmotnosti alebo 400 mg tramadólum chloridu - ktorákoľvek je nižšia - sa nemajú prekročiť.

MABRON nie je určený na liečbu detí mladších ako 1 rok.

Starší pacienti

U starších pacientov do 75 rokov bez klinických príznakov hepatálnej alebo renálnej insuficiencie, zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania. U starších pacientov nad 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Preto, ak je to potrebné, dávkovací interval sa má predĺžiť podľa potrieb pacienta.

Renálna insuficiencia/dialýza a hepatálna insuficiencia

U pacientov s renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou je eliminácia tramadolu spomalená.

U menej ťažkých prípadov treba zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta. Pacientom s ťažkou renálnou a/alebo hepatálnou insuficienciou sa MABRON injekčný roztok nemá podávať.

Spôsob podávania

- intravenózne
- intramuskulárne
- subkutánne
- infúziou

Intravenózne podanie je pomalé, rýchlosťou 1 ml lieku MABRON (zodpovedá 50 mg tramadoli hydrochloridum) za 1 minútu alebo po nariadení v infúzii.

MABRON sa nesmie podávať dlhšie, ako je terapeuticky potrebné. Pri liečbe dlhšie trvajúcej bolesti sú potrebné pravidelné kontroly v skrátených intervaloch (pokiaľ je to potrebné s prestávkami v liečbe) na určenie, či a v akých dávkach je ďalšia liečba liekom MABRON potrebná.

4.3 Kontraindikácie

MABRON sa nesmie podávať

- pri precitlivenosti na tramadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi a psychotropnými látkami
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5)
- u pacientov s epilepsiou bez adekvátnej kontroly liečbou
- pri substitučnej liečbe drogovej závislosti
-

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

MABRON sa má podávať len s veľkou opatnosťou pacientom závislým na opioidoch, pacientom s poranení hlavou, pacientom v šoku, pri poruche vedomia nejasného pôvodu, pri poruche dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku.

Len s opatnosťou je možné liek podávať pacientom citlivým na opioidy.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa zvyšuje pri prekročení odporúčanej dennej dávky (400 mg). Okrem toho môže tramadol zvýšiť riziko vzniku záchvatov kŕčov u pacientov súčasne užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku záchvatom kŕčov sa má podávať tramadol iba vo výnimočnom prípade.

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní.

U pacientov so sklonom k nadmernému užívaniu liekov alebo k závislosti má byť liečba iba krátkodobá pod prísny lekársky dohľad.

MABRON nie je vhodný na substitučnú liečbu pacientov závislých na opioidoch. Hoci je tramadol agonista opioidov, nepotláča abstinenčné príznaky z vysadenia morfinu.

Keď pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, odporúča sa vysadiť dávku postupne s cieľom vyhnúť sa abstinenčným príznakom.

Riziko súbežného užívania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky:

Súbežné užívanie MABRONU a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, môže mať za následok sedáciu, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie týchto sedatívnych liekov vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú alternatívne možnosti liečby možné. Ak je predpísaný MABRON súbežne so sedatívnymi liekmi, má byť použitá najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a . V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9).

Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu sledovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. K príznakom akútnej alebo chronickej adrenálnej insuficiencie môže patriť napr. silná bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nízky krvný tlak, extrémna únava, znížená chuť do jedla a strata hmotnosti.

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7% kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpísovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácie	Prevalencia (%)
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2% až 2%
Kaukazská	3,6% až 6,5 %
Grécka	6,0%
Maďarská	1,9%
Severoeurópska	1% až 2%

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol

k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

MABRON sa nesmie používať v kombinácii s alkoholom.

MABRON, injekčný roztok nie je určený k liečbe u detí mladších ako 1 rok.

4.5 Liekové a iné interakcie

MABRON sa nemá podávať súčasne s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

Pri premedikácii inhibítormi MAO 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa zaznamenali život ohrozujúce interakcie v centrálnom nervovom systéme, dýchanom a kardiovaskulárnom systéme. Tie isté interakcie, ako pri liečbe inhibítormi MAO, nemožno vylúčiť ani pri liečbe tramadolom. Súčasné podanie tramadolu a iných látok s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinok na CNS.

Sedatívne lieky, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky:

Súbežné užívanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Výsledky farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súčasnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (inhibitor enzýmov) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný.

Súčasné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dĺžku jeho trvania.

Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať záchvaty kŕčov.

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínergických liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas súbežnej liečby tramadolom a kumarínovými derivátmi (napr. warfarínom) je potrebné starostlivé monitorovanie pacientov, pretože u niektorých pacientov sa vyskytlo zvýšenie INR so závažným krvácaním a vznik ekchymózy.

Ostatné inhibítory CYP3A4 (ako sú ketokonazol a erytromycín), môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického antagonistu 5-HT₃ ondansetronu sa u pacientov s pooperačnou bolesťou zvýšila požiadavka na tramadol.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V štúdiách na zvieratách sa prejavil vplyv vysokých dávok tramadolu na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Teratogénne účinky sa nezistili. Tramadol prechádza placentou. Neexistuje dostatočný dôkaz o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity. Preto gravidné ženy nemajú používať MABRON.

Tramadol podávaný pred alebo počas pôrodu neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré nie sú zvyčajne klinicky významné. Dlhodobé užívanie počas gravidity môže viesť k vzniku novorodeneckého abstinénneho syndrómu.

Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. V období tesne po pôrode dojčené dieťa prijme 3 % z dennej až 400 mg dávky perorálne podanej matke stanovenej podľa jej hmotnosti (čo zodpovedá priemernému množstvu tramadolu). Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

Fertilita

Sledovanie po uvedení lieku na trh nenaznačilo účinkov tramadolu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinkov tramadolu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj pri používaní lieku podľa odporúčania môže MABRON vyvolať ospalosť a závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov. Toto sa vyskytuje hlavne v spojitosti s psychotropnými látkami alebo alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie uvádzané nežiaduce účinky lieku sú nauzea a závrat u viac ako 10 % pacientov.

Frekvencie výskytu sú zoradené nasledovne:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospasmus, sipot,		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
				angioedém) a anafylaxia		
Poruchy metabolizmu a výživy				zmeny chuti do jedla		hypoglykémia, hyponatrémia
Psychické poruchy				halucinácie, stavy zmätenosti, poruchy spánku, delírium, úzkosť a nočné mory ¹		
Poruchy nervového systému	závrat	bolesti hlavy, ospalosť		poruchy reči, parestézie, tras, epileptiformné kŕče, mimovoľné svalové kontrakcie, abnormálna koordinácia, synkopa ²		sérotonínový syndróm
Poruchy oka				mióza, mydriáza, rozmazané videnie		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (palpitácie, tachykardia) ³	bradykardia		
Poruchy ciev			ovplyvnenie kardiovaskulárnej regulácie (ortostatická hypotenzia alebo kardiovaskulárny kolaps) ³			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				depresia dýchania, dyspnoe ⁴		štikútko

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	zápcha, suchosť v ústach, vracanie	napínanie na vracanie, gastrointestinálne ťažkosti (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka			
Poruchy pečene a žlčových ciest						V niekoľkých ojedinelých prípadoch sa zaznamenalo zvýšenie pečeňových enzýmov v dočasnej spojitosti s terapeutickým použitím tramadolu.
Poruchy kože a podkožného tkaniva		zvýšené potenie	kožné reakcie (napr. pruritus, vyrážka, urtikária)			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				motorická slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest				poruchy močenia (dyzúria a retencia moču)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				hypertenzia		

¹Po podaní lieku MABRON sa môžu objaviť rôzne psychické nežiaduce účinky, ktoré sa líšia intenzitou a charakterom (v závislosti od osobnosti pacienta a od trvania liečby). Patria k nim zmeny nálady (zvyčajne euforická nálada, príležitostne dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny kognitívnych a zmyslových schopností (napr. správanie pri rozhodovaní, poruchy vnímania).

Môže sa vyskytnúť lieková závislosť.

Príznaky z vysadenia lieku sú podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vysadení opiátov. Môžu to byť: agitácia, úzkosť, nervozita, poruchy spánku, hyperkinézia, tremor a gastrointestinálne symptómy. Medzi ostatné symptómy, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: záchvaty paniky, ťažká úzkosť, halucinácie, parestézie, tinnitus a nezvyčajné CNS symptómy (zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

²Epileptiformné kŕče sa vyskytovali najčastejšie po podaní vysokých dávok tramadolu alebo po súčasnom podaní liekov, ktoré znižujú prah pre vznik krčových záchvatov (pozri časti 4.4 a 4.5).

³Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov, ktorí sú vystavení zvýšenej telesnej záťaži.

⁴Ak sa značne prekročí odporúčané dávkovanie alebo súčasne sa podávajú iné centrálné pôsobiace lieky s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5), môže nastať depresia dýchania. Bolo popísané zhoršenie prejavov astmy, avšak príčinná súvislosť nebola stanovená.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť symptómy podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálnych pôsobiacich analgetík (opiooidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, kŕče a útlm dýchania až zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba

Postupuje sa podľa obvyklých zásad prvej pomoci. Je potrebné zaistiť priechodnosť dýchacích ciest (pozor na aspiráciu!) a v závislosti od príznakov zaistiť dýchanie a cirkuláciu. Antidotom pri depresii dýchania je naloxon. V štúdiách na zvieratách nemal naloxon žiadny účinok na kŕče. V týchto prípadoch sa má podať diazepam intravenózne.

Tramadol sa len minimálne eliminuje zo séra dialýzou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná pri liečbe akútnej intoxikácie liekom MABRON.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká - opiooidné analgetiká (anodyná), ATC kód: N02AX02.

Tramadol je centrálny pôsobiace opiooidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na μ , δ a κ -opiooidných receptoroch s vyššou afinitou k μ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, je inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalínu a zvýšenie uvoľňovania sérotonínu.

Tramadol má antitusický účinok. Na rozdiel od morfinu, analgetické dávky tramadolu presahujúce terapeutické rozmedzie nemajú depresívny účinok na dýchanie. Taktiež gastrointestinálna motilita nie je ovplyvnená. Účinky na kardiovaskulárny systém sú nepatrné. Účinnosť tramadolu je 1/10 až 1/6 účinnosti morfinu.

Pediatrická populácia

Účinky enterálneho a parenterálneho podávania tramadolu sa skúmali v klinických skúšaní zahŕňajúcich viac ako 2 000 pediatrických pacientov vo vekovom rozsahu od novorodencov až po vek do 17 rokov. Indikácie na liečbu bolesti skúmané v týchto skúšaní zahŕňali bolesť po operácii (najmä brucha), po chirurgických extrakciách zubov, z dôvodu zlomenín, popálenín a tráum ako aj iné bolestivé stavy, ktoré by mohli vyžadovať analgetickú liečbu po dobu najmenej 7 dní.

Po jednorazovom podaní dávok až do 2 mg/kg alebo po opakovanom podaní dávok až do 8 mg/kg za deň (až po maximálnu dávku 400 mg denne) bolo pozorovaná superiórna účinnosť tramadolu oproti placebo, a superiórna alebo ekvivalentná účinnosť oproti paracetamolu, nalbufínu, petidínu a nízkym dávkam morfinu. Vykonané skúšaní potvrdili účinnosť tramadolu. Bezpečnostný profil tramadolu bol podobný u dospelých a pediatrických pacientov starších ako 1 rok (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po i.m. podaní sa tramadol rýchlo a úplne absorbuje: maximálna plazmatická koncentrácia C_{max} sa dosiahne po 45 minútach a biologická dostupnosť je takmer 100 %.

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu. Absorpčný polčas je $0,38 \pm 0,18$ hod.. Porovnanie AUC po perorálnom a i.v. podaní vykazuje biologickú dostupnosť 68 ± 13 % pre kapsuly. Absolútna dostupnosť lieku MABRON 50 mg je extrémne vysoká v porovnaní s ostatnými opioidnými analgetikami. Maximálna plazmatická koncentrácia po podaní lieku MABRON 50 mg sa dosiahne asi po 2 hodinách.

Po podaní lieku MABRON RETARD tablety 100 mg sa maximálna plazmatická koncentrácia C_{max} 141 ± 40 ng/ml dosahuje po 4,9 hod. a po podaní 200 mg dávky sa dosahuje C_{max} 260 ± 62 ng/ml po 4,8 hod. Neexistuje zásadný rozdiel medzi farmakokinetikou tramadolu v tabletách, perorálnom roztoku a u kapsúl so zreteľom na biologickú dostupnosť podľa merania AUC. Zistil sa 10 % rozdiel C_{max} medzi kapsulami a tabletami. U perorálnych kvapiek (nalačno) je maximálna plazmatická koncentrácia C_{max} po 1 hodine, u tabliet po 1,5 hodine, u kapsúl po 2,2 hodinách.

Absolútna biologická dostupnosť tramadolu v čapíkoch je 78 ± 10 %.

Tramadol má vysokú tkanivovú afinitu ($Vd, \beta = 203 \pm 40$ l). Väzba na plazmatické proteíny je okolo 20 %.

Distribúcia

Tramadol prestupuje hematoencefalickou a placentárnou bariérou. Veľmi malé množstvo liečiva a jeho O-demetylovaného derivátu bolo nájdené v materskom mlieku (0,1 % a 0,02 % aplikovanej dávky).

Biotransformácia

U ľudí je tramadol prevažne metabolizovaný N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Iba O-desmetyltramadol je farmakologicky aktívny. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Dosiaľ sa v moči našlo 11 metabolitov. Štúdie na zvieratách dokázali, že O-desmetyltramadol je 2 – 4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas $t_{1/2, \beta}$ (6 dobrovoľníkov) je 7,9 h (rozsah 5,4 – 9,6 h) a je približne rovnaký ako pri tramadole. Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6, ktoré sa podieľajú na biotransformácii tramadolu, môže ovplyvniť plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívneho metabolitu.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne kompletne vylučované obličkami. Kumulatívna exkrécia je 90 % celkovej izotopom značenej dávky. Polčas eliminácie $t_{1/2, \beta}$ je približne 6 h, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4-krát. V prípade poruchy funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie $13,3 \pm 4,9$ hodiny (tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ hodiny (O-desmetyltramadol), v krajnom prípade

22,3 hodiny a 36 hodiny. U pacientov s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 5 ml/min) boli tieto hodnoty $11 \pm 3,2$ hodiny a $16,9 \pm 3$ hodiny, v krajnom prípade 19,5 hodiny a 43,2 hodiny.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Vzťah medzi sérovými koncentráciami a analgetickým účinkom je závislý na dávke, ale v izolovaných prípadoch sa značne mení. Účinná sérová koncentrácia je zvyčajne 100 – 300 ng/ml.

Pediatrická populácia

Zistilo sa, že farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu po jednorazovej dávke a po opakovanom perorálnom podávaní dávok jedincov vo veku 1 roka až 16 rokov je vo všeobecnosti podobná farmakokinetike dospelých, ak sa dávka upraví pomocou telesnej hmotnosti, no s vyššou variabilitou medzi jedincami u detí vo veku 8 rokov a mladších.

Farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu sa skúmala u detí vo veku do 1 roka, no nie je úplne opísaná. Informácie zo štúdií zahŕňajúcich túto vekovú skupinu poukazujú na to, že rýchlosť tvorby O-desmetyltramadolu prostredníctvom CYP2D6 sa u novorodencov nepretržite zvyšuje a predpokladá sa, že úroveň aktivity CYP2D6 ako u dospelých sa dosiahnu asi vo veku 1 roka. Navyše u detí vo veku do 1 roka nevyvinuté systémy glukuronidácie a nevyvinutá funkcia obličiek môže viesť k pomalejšiemu eliminácii a akumulácii O-desmetyltramadolu..

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu potkanom a psom počas 6 – 26 týždňov a po perorálnom podaní psom počas 12 mesiacov sa neobjavili žiadne zmeny v hematologických, klinicko-chemických a histologických vyšetreniach v súvislosti s liečivom. Po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah sa vyskytli iba prejavy podráždenia centrálného nervového systému: nepokoj, salivácia, kŕče a úbytok telesnej hmotnosti. Potkany a psi tolerovali perorálne dávky 20 mg/kg a 10 mg/kg telesnej hmotnosti, rektálna dávka 20 mg/kg telesnej hmotnosti u psov nevyvolala žiadnu reakciu.

U samíc potkanov mali dávky tramadolu vyššie ako 50 mg/kg/deň toxické účinky a zvýšili neonatálnu mortalitu. Retardácia potomstva sa vyskytla vo forme porúch osifikácie a oneskoreného otvorenia vagíny a očí. Fertilita samcov nebola ovplyvnená. Pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg sa pozorovali u králikov toxické účinky a u potomstva anomálie skeletu.

V niektorých *in vitro* testoch sa potvrdili mutagénne účinky. V *in vivo* štúdiách sa podobné účinky nezistili. V súvislosti s týmito poznatkami môže byť tramadol klasifikovaný ako nemutagénny.

Štúdie tumorigénneho potenciálu tramadólum-chloridu boli robené na potkanoch a myšiach. Štúdia na potkanoch neukázala žiadne zvýšenie výskytu tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdiu na myšiach sa zistil zvýšený výskyt adenómov pečenevých buniek u samcov (na dávke závislé, nevýznamné zvýšenie od dávky 15 mg/kg vyššie) a zvýšenie pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie na dávke závislé).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trihydrát octanu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Je dokázané, že MABRON injekčný roztok 100 mg/2 ml je inkompatibilný (nemiešateľný) s injekčnými roztokmi:

- diazepamu
- diklofenaku
- flunitrazepamu
- glyceroltrinitrátu
- indometacínu
- midazolamu
- fenylbutazónu

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Po nariadení:

Chemická a fyzikálna stabilita bolo preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 25 °C pri použití týchto roztokov:

- 4,2 % roztok hydrogénuhličitanu sodného
- Ringerov roztok

Chemická a fyzikálna stabilita bolo preukázaná po dobu 5 dní pri teplote 25 °C pri použití týchto roztokov:

- 0,9 % roztok chloridu sodného
- 0,18 % roztok chloridu sodného v 4 % roztoku glukózy
- 5 % roztok glukózy
- 4 % Gelofusine (4 % vodný roztok modifikovanej rozpustnej želatíny a pomocných látok)

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek okamžite použitý. Pokiaľ nie je použitý okamžite, za dobu a podmienky uchovávania lieku po otvorení pred použitím zodpovedá používateľ, normálne by táto doba nemala byť dlhšia ako 24 hodín pre 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale. Chránia sa pred mrazom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri v časti 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedé sklenené ampulky, PVC zásobník uzavretý PE fóliou, papierová škatuľka

Veľkosť balenia

5x2 ml, 10x2 ml, 100x2 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

MABRON injekčný roztok sa musí otvoriť podľa zásad aseptiky. Musí sa použiť ihneď a nepoužitý obsah sa musí zničiť. Ak sa podáva intravenózne, musí sa podávať ako pomalá intravenózna injekcia, alebo rozpustený ako roztok v intravenózne infúznej tekutine a podáva sa ako infúzia.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0459/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júla 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. februára 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2021