

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MABRON

100 mg/2 ml, injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka obsahuje 100 mg tramadólium-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 hnedej 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 tramadólium-chloridu, s výnimkou špeciálnych klinických okolností.

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

Dospelí a dospelievajúci od 12 rokov

50 – 100 mg tramadólium-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 tramadólium-chloridu na kilogram telesnej hmotnosti.

Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia účinná dávka analgetika. Denné dávky 8 mg tramadólium-chloridu na kilogram telesnej hmotnosti alebo 400 mg tramadólium 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 tramadólum-chloridu) za 1 minútu alebo po nariadení v infúzii.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom MABRON sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plánu ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti.

Počas liečby má lekár s pacientom často komunikovať, aby zhodnotil potrebu pokračovania liečby, zvážil jej ukončenie a v prípade potreby upravil dávkovanie. Keď už pacient nevyžaduje liečbu tramadolom, môže byť vhodné postupne znižovať dávku, aby sa predišlo abstinenčným príznakom.

Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Dĺžka podávania

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 poranením hlavy, pacientom v šoku, pri poruche vedomia nejasného pôvodu, pri poruche dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku.

Len s opatnosťou je možné MABRON 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.

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 sedácie. 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 centrálneho spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojené so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväžte zníženie celkovej dávky opioidov.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je MABRON, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie lieku MABRON môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie lieku MABRON môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby liekom MABRON a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Pacientov treba informovať, aby sa v prípade výskytu týchto prejavov obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa preskúmanie súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s príznakmi a symptómami OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

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.

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 dostať 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 intoxikácie opioidmi už pri bežne predpisovaných 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, dýchacom 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.

Súbežné užívanie lieku MABRON s gabapentínoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

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 inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), inhibitory 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 inhibitory 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 ondansetrónu 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 abstinenčného 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 účinok tramadolu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok 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 (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, 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,		

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 (z dostupných údajov)
				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
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		

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 (z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest				poruchy močenia (dyzúria a retencia moču)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únavu				
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).

Lieková závislosť

Opakované užívanie tramadolu môže viesť k liekovej závislosti, a to aj pri terapeutických dávkach. Riziko vzniku liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a dĺžky liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

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 kŕčových 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 centrálné pôsobiacich analgetík (opioidov). 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 naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón 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 - opioidné analgetiká (anodyná), ATC kód: N02AX02.

Tramadol je centrálné pôsobiace opioidné analgetikum. Je to neselektívny čistý agonista na μ , δ a κ -opioidných receptoroch s vyššou afinitou k μ -receptorom. Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku, je inhibícia neuronálneho spätného vychytávania noradrenalinu 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 skúšaníach 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 skúšaníach zahŕňali bolesť po operácii (najmä brucha), po chirurgických extrakciách zubov, z dôvodu zlomenín, popálenín a traum 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 skúšania 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 ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ 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 koncentraciami 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 jedincom 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 pomalejšej 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 a samíc 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 pečenej 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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale. Chráňte 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 musia 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 Constantinoupolis 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

08/2024