

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Маброн 50 mg/ml инжекционен разтвор
Mabron 50 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа 100 mg трамадол хидрохлорид (*tramadol hydrochloride*) като воден разтвор.

Помощно вещество с известно действие:

1 ml от инжекционния разтвор съдържа 0,7 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Съдържатели ампули с кехлибарен цвят, съдържащи прозрачен, безцветен стерилен инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на умерена до силна болка.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата се адаптира в зависимост от интензитета на болката и отговора на пациента. Обичайно трябва да се избере най-ниската ефективна аналгетична доза.

Общата дневна доза не трябва да надвишава 400 mg, освен в особени клинични случаи.

Освен ако не е предписано друго Маброн трябва да се прилага както следва:

Възрастни:

Обичайната доза е 50 mg или 100 mg на всеки 4-6 часа. Интравенозните инжекции трябва да се прилагат бавно, за време две до три минути. При постоперативна болка, началната доза трябва да бъде 100 mg като болус, последвано от дози от 50 mg на всеки 10-20 минути до 60-тата минута, до обща доза от 250 mg, включително началния болус. Могат да бъдат приложени последващи дози от 50 mg или 100 mg на интервал от 4 до 6 часа до максимална доза от 400 mg.

Педиатрична популация

Деца на и над 12-годишна възраст: дозата при възрастни.

Деца на възраст над 1 година: препоръчителната единична доза трамадолов хидрохлорид е 1 mg/kg до 2 mg/kg телесно тегло. Общата дневна доза от 8 mg трамадолов хидрохлорид на kg телесно тегло или 400 mg трамадолов хидрохлорид, която е по-ниска, не трябва да се превишава дневно.

Пациенти в старческа възраст

Обикновено не се налага адаптиране на дозата при пациенти до 75 години, клинично неизразени чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти в старческа възраст

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030083
Разрешение №	60711 07-06-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



над 75 години времето на елиминиране може да бъде удължено. Поради това, ако е необходимо, дозовите интервали се удължават, в съответствие с нуждите на пациента.

Бъбречна недостатъчност/ диализа и чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречна и/ или чернодробна недостатъчност елиминирането на трамадол е забавено. При тези пациенти е необходимо внимателно да се обмисли удължаване на дозовите интервали в съответствие с нуждите на пациента.

Начин на приложение

Маброн може да се прилага интрамускулно, чрез бавна интравенозна инжекция или смесен с разтвор за инфузия.

Той може да се прилага интрамускулно, интравенозно, подкожно или като интравенозна инфузия.

За инструкции за разтваряне на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6

Цели на лечението и прекратяване

Преди започване на лечение с трамадол, заедно с пациента трябва да се съгласува стратегия за лечение, включваща продължителността на лечението и целите на лечението, както и план за края на лечението, в съответствие с указанията за контрол на болката. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато пациентът вече не се нуждае от лечение с трамадол, може да се препоръча постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се има предвид възможността за хипералгезия, толерантност и прогресиране на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност на приложение

При никакви обстоятелства трамадол не трябва да се прилага за по-дълго отколкото е абсолютно необходимо. Ако във връзка с природата и тежестта на заболяването е необходимо продължително лечение на болката с трамадол, следва да се извършва внимателно и редовно проследяване (ако е необходимо с прекъсване на лечението), за да се установи дали и в каква степен е необходимо продължаване на лечението.

4.3. Противопоказания

Маброн е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- остра интоксикация с алкохол, сънотворни, централно действащи аналгетици, опиоиди или психотропни лекарствени продукти;
- пациенти на лечение с инхибитори на моноаминооксидаза в последните 14 дни или приемащи ги и в момента (вижте точка 4.5.);
- пациенти с недобре контролирана от лечението епилепсия
- при лечение на наркотична зависимост.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трамадол трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, зависими от опиоиди, пациенти с травми на главата, шок, нарушено съзнание от неизвестен произход, нарушения на дихателния център или функция или повишено вътречерепно налягане.

При пациенти, чувствителни на опиати, продуктът трябва да се прилага с внимание. Необходимо е внимание при пациенти с респираторна депресия или при съвместно приложение на депресанти на ЦНС (вижте точка 4.5), или при сериозно повишаване на дозата (вижте точка 4.9), тъй като рискът от респираторна депресия не може да бъде изключен в тези ситуации.



Съобщавани са гърчове при пациенти, които приемат трамадол в терапевтични дози. рискът може да се увеличи при дози, надвишаващи обичайните горни граници на дневната доза (400 mg). В допълнение, рискът от гърчове може да се повиши при пациенти, получаващи трамадол и съпътстващо лечение, което може да понижи гърчовия праг (вижте точка 4.5.). Пациентите с анамнеза за епилепсия или такива, предразположени към гърчове, трябва да се лекуват с трамадол само ако са налични непреодолими причини.

Толерантност и разстройство при употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Толерантност, физическа и психологическа зависимост и разстройство при употреба на опиати (OUD) могат да се развият при многократно приложение на опиоиди като трамадол. Повтарящата се употреба на трамадол може да доведе до разстройство при употребата на опиоиди (OUD). По-висока доза и по-голяма продължителност на лечението с опиоиди могат да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата или умишленото неправилно използване на трамадол може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD е повишен при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, свързани с употребата на вещества (включително разстройство, свързано с употребата на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и разстройства на личността).

Преди започване на лечение с трамадол и по време на лечението, целите на лечението и планът за прекратяване трябва да бъдат съгласувани с пациента (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът също трябва да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD. Ако се появят тези признаци, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря си.

Пациентите ще се нуждаят от наблюдение за признаци на поведение, свързано с търсене на лекарства (напр. твърде ранни заявки за следващи количества). Това включва преглед на съпътстващи опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). За пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Трамадол не е подходящ за заместване при пациенти с опиоидна зависимост. Продуктът не потиска симптомите на морфиново отнемане, въпреки че е опиоиден агонист.

Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с трамадол е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.

Риск от съвместно приложение на седативни лекарства като бензодиазепини или подобни лекарства:

Съвместната употреба на трамадол и седативни лекарства като бензодиазепини или сходни лекарства може да доведе до седиране, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, съвместното предписване на тези седативни лекарствени продукти трябва да се извършва само при пациенти, при които не са налични други алтернативни начини на лечение. Ако се вземе решение за предписване на трамадол съвместно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза, а продължителността на лечение трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да бъдат проследявани отблизо за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. Във връзка с това, силно се препоръчва пациентите и хората, които се грижат за тях, да бъдат информирани за тези симптоми (вижте точка 4.5).

Серотонинов синдром

Серотониновият синдром е потенциално животозастрашаващо състояние, за което се съобщава при пациенти, приемащи трамадол в комбинация с други серотонинергични средства или трамадол самостоятелно (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.



Симптомите на серотониновия синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. При съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията, в зависимост от тежестта на симптомите. Преустановяването на приложението на серотонинергични лекарствени продукти обикновено води до бързо подобряване на състоянието.

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА, обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици понякога могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща проследяване и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на остра или хронична надбъбречна недостатъчност могат да включват например силна коремна болка, гадене и повръщане, ниско кръвно налягане, прекомерна умора, намален апетит и загуба на тегло.

CYP2D6 метаболизъм

Трамадол се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6. Ако пациентът има дефицит или пълна липса на този ензим, възможно е да не се постигне адекватен аналгетичен ефект. Изчисленията сочат, че до 7% от европейската популация е възможно да имат такъв дефицит. Ако обаче пациентът е ултрабърз метаболизатор, съществува риск от развитие на нежелани реакции на опиоидна токсичност дори при обичайно предписваните дози.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повърхностно дишане, свиване на зениците, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи са възможни и симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които могат да са животозастрашаващи и много рядко летални. Изчисленото разпространение на ултрабързи метаболизатори в различните популации е обобщено по-долу:

Популация	Разпространение %
Африканци/ Етиопци	29%
Афро-американци	3,4% до 6,5%
Азиатци	1,2% до 2%
Индоевропейци	3,6% до 6,5%
Гърци	6,0%
Унгарци	1,9%
Северноевропейци	1% до 2%

Постоперативна употреба при деца

В литературата има публикувани съобщения, че постоперативното прилагане на трамадол при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия, поради обструктивна сънна апнея, води до редки, но животозастрашаващи нежелани събития. Необходимо е да се обръща особено внимание, когато трамадол се прилага на деца за постоперативно облекчаване на болка, придружено от непосредствено проследяване за симптоми на опиоидна токсичност, в това число респираторна депресия.

Деца с компрометирана дихателна функция

Трамадол не се препоръчва за употреба при деца, при които дихателната функция може да е компрометирана, включително деца с невромускулни нарушения, тежки съпътстващи или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове.



множествена травма или големи хирургични операции. Тези фактори могат да влошат симптомите на опиоидна токсичност.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трамадол не трябва да се комбинира с МАО-инхибитори (вижте точка 4.3).

При пациенти, лекувани с МАО-инхибитори в рамките на 14 дни преди приложение на опиоида петидин са наблюдавани животозастрашаващи взаимодействия, засягащи централната нервна система, както и дихателната и сърдечно-съдова функция. Не могат да се изключат такива взаимодействия между трамадол и МАО-инхибиторите по време на лечение с трамадол.

Едновременната употреба на трамадол с други централно действащи лекарствени продукти или с алкохол може да засили ефектите на ЦНС (вижте точка 4.8).

Едновременната употреба на трамадол с габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да доведе до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или смърт.

Резултатите от фармакокинетично изследване засега не показват взаимодействия, които да се очакват при съвместна или предишна употреба на циметидин (ензимен инхибитор). Съвместната или предишна употреба на карбамазепин (ензимен индуктор) може да намали аналгетичната ефективност и да скъси продължителността на действие.

Седативни лекарства като бензодиазепини или подобни лекарства:

Съвместната употреба на трамадол и седативни лекарства като бензодиазепини или сходни лекарства повишава риска от седиране, респираторна депресия, кома и смърт, поради адитивния потискащ ЦНС ефект. Дозата и продължителността на съвместната употреба трябва да бъдат ограничени (вижте точка 4.4).

Трамадол може да предизвика гърчове и да повиши потенциала за предизвикване на гърчове на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), на инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRIs), на трицикличните антидепресанти, на антипсихотиците и на другите, понижаващи гърчовия праг лекарствени продукти (като като бупропион, миртазапин, тетрахидроканабинол).

Съпътстващата терапевтична употреба на трамадол със серотонинергични лекарства, като инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRIs), МАО-инхибитори (вижте точка 4.3), трициклични антидепресанти или миртазапин може да предизвика серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точки 4.4 и 4.8).

По време на съвместно лечение с трамадол и кумаринови деривати (напр. варфарин) е необходимо да се внимава, поради съобщения за удължено INR с тежко кървене и екхимози при някои пациенти.

Други лекарствени продукти с известно инхибиращо действие по отношение на CYP3A4, като кетоназол и еритромицин, могат да инхибират метаболизма на трамадол (N-деметилиране) и вероятно също метаболизма на активния O-деметил метаболит. Не е проучвана клиничната значимост на това взаимодействие (вижте точка 4.8).

При ограничен брой проучвания пре- или постоперативното приложение на 5 – HT₃ антагониста ондансетрон повишава нуждите от трамадол при пациенти с постоперативна болка.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни с много високи концентрации трамадол показват ефекти, които могат да повлияят на развитието на органите, костното формиране и смъртността на новороденото. Трамадол преминава през плацентата. Налични са недостатъчни данни от хронично приложение на



трамадол по време на бременност. Затова Маброн не трябва да се прилага по време на бременност.

Трамадол – приложен преди или по време на раждане – не повлиява контрактилитета на матката. При новородени може да се индуцират промени в дихателната честота, което обикновено не е с клинична значимост. Многократно приложение на трамадол по време на бременност може да доведе до симптоми на отнемане в новороденото след раждане.

Кърмене

Приблизително 0,1% от дозата трамадол, приета от майката се екскретира в кърмата. В непосредствения следродов период, при приемана перорална дневна доза до 400 mg от майката, това отговаря на средно количество трамадол, погълнато от кърмачетата, в размер на 3% от дозата на майката, коригирана спрямо теглото. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечението с трамадол. Прекратяване на кърменето обикновено не се налага след прием на единична доза трамадол.

Фертилитет

Постмаркетинговият опит не предполага ефекти на трамадол върху фертилитета. Проучванията при животни не показват ефекти на трамадол върху фертилитета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато се приема съобразно указанията, трамадол може да причини ефекти като сънливост и замаяност и поради това може да повлияе реакциите на шофорите и хората, които работят с машини. Това е валидно особено при комбиниране с други психотропни лекарствени продукти и алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции се наблюдават по-често при бързо венозно инжектиране, затова то трябва да се избягва.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са гадене и замаяност, като и двете се проявяват при повече от 10% от пациентите.

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: *Много често* – $\geq 1/10$; *Често* – $\geq 1/100$ до $< 1/10$; *Нечесто* – $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; *Редки* – $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; *Много редки* – $< 1/10000$; *С неизвестна честота* – честотата не може да бъде установена от наличните данни.

Лекарствена зависимост

Повтарящата се употреба на трамадол може да доведе до лекарствена зависимост, дори и в терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозировката и продължителността на лечението с опиоиди (вж. точка 4.4).

Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции (като диспнея, бронхоспазм, хрипове, ангионевротичен оток) и анафилактични реакции.

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: промени в апетита

С неизвестна честота: хипогликемия.

Психични нарушения

Редки: халюцинации, объркване, тревожност, нарушения на съня и кошмари, делириум. Психичните нежелани реакции могат да се появят след приложение на трамадол и варират



индивидуално по интензитет и природа (в зависимост от индивида и продължителността на лечение). Те включват промени в настроението (обикновено повишено настроение, понякога дисфория), промени в активността (обикновено супресия, понякога повишена) и промени в когнитивната и сензорна способност (напр. поведение при решения, нарушени възприятия). Може да се изяви зависимост. Симптоми на синдром на лекарствено отнемане, подобни на тези, които се проявяват при опиятно отнемане, могат да се проявят както следва: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми. Другите симптоми, които много рядко са наблюдавани при преустановяване на лечението с трамадол включват: панически атаки, тежка тревожност, халюцинации, парестезии, тинитус и необичайни ЦНС симптоми (като обърканост, заблуда, деперсонализация, дереализация, параноя).

Нарушения на нервната система

Много често: замайване

Често: главоболие, сънливост.

Редки: парестезия, тремор, епилептиформни гърчове, неволеви мускулни контракции, нарушена координация, синкоп, нарушения в говора.

Епилептиформни гърчове се появяват основно след приложение на високи дози трамадол или след съвместно лечение с лекарствени продукти, които могат да понижат гърчовия праг, или самите те индуцират мозъчни гърчове (вижте точка 4.4 и точка 4.5).

С неизвестна честота: серотонинов синдром.

Очни нарушения

Редки: миоза, мидриаза, замъглено зрение.

Сърдечни нарушения

Нечесто: ефекти върху съдечно-съдовата регулация (сърцебиене, тахикардия). Подобни нежелани реакции могат да се проявят особено при интравенозно приложение и при пациенти, които са под психогенен стрес.

Редки: брадикардия

Съдови нарушения

Редки: ефекти върху съдечно-съдовата регулация (постурална хипотония или сърдечно-съдов колапс). Подобни нежелани реакции могат да се проявят особено при интравенозно приложение и при пациенти, които са под психогенен стрес.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: респираторна депресия, диспнея.

Ако препоръчителните дози са превишени значително и съвместно са приложени други централно действащи вещества (вижте точка 4.5.) може да се прояви респираторна депресия).

Съобщавано е също влошаване на астма, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка.

С неизвестна честота: хълцане

Гастроинтестинални нарушения

Много често: гадене

Често: констипация, повръщане, сухота в устата

Нечесто: повдигане, стомашно-чревно дразнене (чувство за напрежение в стомаха, подуване), диария.

Хепатобилиарни нарушения

В редки случаи е докладвано за повишаване на стойностите на чернодробните ензими, във временна връзка с терапевтичната употреба на трамадол.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан



Чести: диафореза

Нечести: кожни реакции (пруритус, обрив, уртикария).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: двигателна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: смущения при уриниране (дизурия и задържане на урина).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора.

Изследвания

Редки: повишаване на кръвното налягане

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

При интоксикация с трамадол като общо правило се проявяват същите симптоми както за всички други централно действащи аналгетици (опиоиди). Като цяло те включват миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, нарушения на съзнанието, водещо до кома, гърчове, гърчове, и респираторна депресия, водеща до дихателна недостатъчност. Съобщава се и за серотонинов синдром.

Овладяване на симптомите

Приложими са общите мерки при спешност. Поддържане на дихателните пътища (аспирация), поддържане на дишането и сърдечно-съдовата циркулация, в зависимост от симптомите. Потискането на дишането може да се овладее чрез употреба на налоксон. При опитите при животни налоксон не е повлиял гърчовете. В тези случаи трябва да се приложи диазепам интравенозно.

В случай на перорална интоксикация, изпразване на стомаха с активен въглен или стомашен лаваж биха били от полза в рамките на 2 часа след прием на трамадол. Стомашен лаваж на по-късен етап може да е от полза в случай на предозиране с изключително високи дози.

Хемодиализата/ хемофилтрацията предизвиква минимално елиминиране на трамадол от серума. Поради това, хемодиализата или хемофилтрацията не са подходящи за самостоятелно лечение за дезинтоксикация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други опиоиди; АТС код: N02AX02

Трамадол е централно действащ аналгетик.



Той е неселективен чист агонист на μ -, δ - и κ - опиоидни рецептори, с най-голям афинитет към μ -рецепторите. Допълнителното му действие, което е част от аналгетичната ефективност, е инхибиране на обратното захващане на норадреналин в невроните и усиляване освобождаването на серотонин.

Трамадол има антитусивно действие. За разлика от морфина, трамадол не потиска дишането в аналгетични дози, в широки граници. В допълнение, стомашно-чревния мотилитет е повлиян в по-малка степен. Действието върху сърдечно-съдовата система изглежда минимално. Съобщено е, че мощността на трамадол е 1/10 (една десета) до 1/6 (една шеста) от тази на морфин.

Педиатрична популация

Ефектите при ентерално и парентерално приложение на трамадол са проучени при клинични изпитвания, включващи повече от 2000 педиатрични пациенти на различна възраст от новородени до 17-годишна възраст. Показанията за лечение на болка при тези изпитвания включват болка след хирургична интервенция (основно коремна операция), след изваждане на зъб, при фрактури, изгаряния и травми, както и при други болезнени състояния, за които е вероятно да се наложи аналгетично лечение за поне 7 дни.

При еднократни дози до 2 mg/kg или многократни дози до 8 mg/kg дневно (до максимално 400 mg дневно) е установено, че ефикасността на трамадол е по-висока от тази на плацебо и по-висока или равна с тази на парацетамол, налбуфин, петидин или ниска доза морфин. Проведените изпитвания са потвърдили ефикасността на трамадол. Профилът на безопасност на трамадол е сходен при възрастни и педиатрични пациенти на възраст над 1 година (вижте точка 4.2).

5.2. Фармакокинетични свойства

След интрамускулно приложение при хора трамадол се абсорбира бързо и напълно; средните пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат след 45 минути а бионаличността е почти 100%.

Полуживотът на терминалната елиминационна фаза ($t_{1/2\beta}$) е $6,0 \pm 1,5$ h при здрави доброволци. Фармакокинетиката на трамадол показва слаба зависимост от възрастта, като минималните промени са терапевтично незначими. При пациенти на възраст над 65 години $t_{1/2\beta}$ е $6,5 \pm 1,7$ h при перорално приложение. При доброволци над 75 години $t_{1/2\beta}$ е $7,0 \pm 1,6$ h при перорално приложение.

Инхибирането на единия или двата вида изоензими CYP3A4 и CYP2D6, участващи в биотрансформацията на трамадол, може да повлияе на плазмената концентрация на трамадол или неговия активен метаболит.

Тъй като трамадол се елиминира както метаболитно, така и бъбречно, терминалната полуживот $t_{1/2\beta}$ може да се удължи при увредена чернодробна или бъбречна функция. Въпреки това, повишението в стойностите на $t_{1/2\beta}$ е относително малко, ако поне един от тези органи функционира нормално. При пациенти с чернодробна цироза $t_{1/2\beta}$ на трамадол е средно $13,3 \pm 4,9$ h; при пациенти с бъбречна недостатъчност (кретаниниов клирънс < 5 ml/min) е $1,0 \pm 3,2$ h.

Педиатрична популация

Установено е, че фармакокинетиката на трамадол и О-десметилтрамадол след еднократно или многократно перорално приложение при субекти на възраст от 1 година до 16 години е сходна с тази при възрастни при адаптиране на дозата спрямо телесно тегло, но е наблюдавана по-висока вариабилност между субектите при деца на възраст на и под 8 години.

При деца на възраст под 1 година фармакокинетиката на трамадол и О-десметилтрамадол е проучена, но не е установена напълно. Информация от проучвания, които включват тази възрастова група, показват, че честотата на формиране на О-десметилтрамадол чрез CYP2D6 се повишава продължително при новородени, а нивата на CYP2D6 при възрастни се предполага, че се достигат след 1-годишна възраст. В допълнение, незрелите системи на



глюкорониране и незрялата бъбречна функция могат да доведат до бавно елиминиране и кумулиране на О-десметилтрамадол при деца на възраст под 1 година.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма показания за промени, предизвикани от веществото върху хематологичните, клинично-химичните и хистологични изследвания, при многократно перорално и парентерално приложение на трамадол в продължение на 6 до 26 седмици при плъхове и кучета, така също и по време на 12-месечно приложение на кучета. Само след високи дози, много над терапевтичните, се проявяват централни симптоми: неспокойствие, слюноотделяне, гърчове, редуцирано повишаване на телгто. Плъховете и кучетата понасят перорална доза от 20 mg/kg телесно тегло и 10 mg/kg телесно тегло съответно, кучетата също толерират 20 mg/kg телесно тегло, приложени ректално.

Дози трамадол над 50 mg/kg телесно тегло дневно причиняват интоксикация на майката при плъхове и водят до повишена смъртност на новородените плъхове. При младите плъхове се проявяват нарушения на развитието като нарушена осификация, забавено отваряне на вагината и очите. Фертилитетът на мъжките плъхове не се повлиява. Освен това, след високи дози (над 50 mg/kg телесно тегло дневно) намалява процента на женските с поколение. При зайци се проявяват токсични ефекти при майката при 125 mg/kg и скелетни нарушения при поколението.

При някои *in vitro* тест системи има съобщения за мутагенни ефекти. При *in vivo* проучвания няма показания за мутагенни ефекти. На базата на научното познание досега трамадол не притежава мутагенни свойства.

Проведени са експерименти върху плъхове и мишки по отношение на онкогенния потенциал на трамадол. От проучвания при плъхове не може да се покаже, че веществото повишава вероятността за тумори. При проучвания при мишки се открива повишена вероятност за хепатоцелуларни аденоми при мъжките (в зависимост от дозата, с незначително повишение над 15 mg/kg) и повишена вероятност от тумори на белите дробове при женските при избор на всякаква доза (сигнификантно, но независимо от дозата).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Трамадол е доказано несъвместим (не се смесва) с инжекционен разтвор на диазепам, диклофенак, индометацин, фенилбутазон, мидазолам, пироксикам и изоксикам.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Маброн инжекционен разтвор се предлага в ампули от тъмно стъкло тип I, безцветни, които съдържат 2 ml разтвор с концентрация 50 mg/ml, поставени в картонени кутии по 5 ампули.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Маброн инжекционен разтвор трябва да се отваря при асептични условия и да се използва веднага. Неизползваното количество се изхвърля.

Ако се прилага интравенозно, трябва да се инжектира бавно или да се разрежда с инфузионен разтвор и да се прилага под форма на венозна инфузия.

Указания за работа

Изчисляване на инжекционния обем

1) Изчислете общата необходима доза на трамадол хидрохлорид (mg): телесно тегло (kg) x доза (mg/kg)

2) Изчислете обема (ml) на разрежения разтвор за инжектиране: разделете общата доза (mg) на подходяща концентрация от разрежения разтвор за инжектиране (mg/ml; вижте таблицата по-долу).

Таблица: Разтваряне на Маброн инжекционен разтвор

Маброн 50 mg инжекционен разтвор + добавен разтворител	Маброн 100 mg инжекционен разтвор + добавен разтворител	Концентрация на разтворен инжекционен разтвор (mg трамадол хидрохлорид/ml)
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

В зависимост от Вашите изчисления, разтворете съдържанието Маброн ампули като добавите подходящ разтворител, смесете и приложете изключения обем от разрежения разтвор. Изхвърлете остатъка от инжекционния разтвор.

Маброн е физично и химично съвместим до 24 часа с натриев бикарбонат 4,2% и разтвор на Рингер и до 5 дни със следните инфузионни разтвори:

- 0,9% натриев хлорид
- 0,18% натриев хлорид и 4% глюкоза
- съединение на натриев лактат
- 5% глюкоза
- хемацел

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Рег. № 20030083

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 януари 2003 г.

Дата на последно подновяване: 10 юни 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/ 2024

