

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20100447/48/49

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
КМТ/Вс. №	20100447/48/49
Разрешение №	ВГ/МА/МР - 65921-3, 04-07-2024
Добро №	

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Маброн MR 100 mg таблетки с удължено освобождаване  
Mabron MR 100 mg prolonged-release tablets

Маброн MR 150 mg таблетки с удължено освобождаване  
Mabron MR 150 mg prolonged-release tablets

Маброн MR 200 mg таблетки с удължено освобождаване  
Mabron MR 200 mg prolonged-release tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Една таблетка с удължено освобождаване Маброн MR 100 mg съдържа като активно вещество 100 mg трамаолов хидрохлорид (*tramadol hydrochloride*).

Една таблетка с удължено освобождаване Маброн MR 150 mg съдържа като активно вещество 150 mg трамаолов хидрохлорид (*tramadol hydrochloride*).

Една таблетка с удължено освобождаване Маброн MR 200 mg съдържа като активно вещество 200 mg трамаолов хидрохлорид (*tramadol hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка с удължено освобождаване.

Маброн MR 100 mg таблетки с удължено освобождаване са почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 9,1 mm.

Маброн MR 150 mg таблетки с удължено освобождаване са почти бели таблетки с форма на капсула и дължина 14,3 mm.

Маброн MR 200 mg таблетки с удължено освобождаване са почти бели таблетки с форма на капсула и дължина 17,1 mm.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

Лечение на умерена до силна болка.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Дозата трябва да се адаптира в зависимост от тежестта на болката и индивидуалния клиничен отговор на пациента. Обичайно трябва да се избира най-ниската ефективна аналгетична доза.

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

*Възрастни и деца над 12 години*



Обичайната начална доза е 50 – 100 mg два пъти дневно, сутрин и вечер. Ако обезболяването не е достатъчно, дозата може да се повиши на 150 mg или 200 mg трамадол хидрохлорид два пъти дневно.

Налични са и други концентрации и лекарствени форми на този продукт за случаите, когато не може да се направи точно дозиране с таблетките с удължено освобождаване.

Таблетките Маброн MR трябва да се поглъщат цели, без да се чупят или дъвчат, без зависимост от храненията, с достатъчно течност.

Дневната доза от 400 mg активно вещество не трябва да се надвишава с изключение на специфични медицински показания.

При никакви обстоятелства Маброн MR не трябва да се приема по-дълго отколкото е абсолютно необходимата продължителност на приложение. Ако поради естеството и тежестта на заболяването е необходимо предстоящо продължително лечение на болка с трамадол, тогава трябва да се провежда внимателно и регулярно проследяване (ако е необходимо със спиране на лечението), за да бъде установено дали и до каква степен е необходимо по-нататъшно лечение.

#### *Педиатрична популация*

Таблетките Маброн MR не са подходящи при деца под 12 години.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Обикновено не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст до 75 години, без някаква клинична проява на чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти в старческа възраст над 75 години може да бъде забавено елиминирането. Затова, ако е необходимо, трябва да се удължат интервалите между дозите съобразно нуждите на пациента.

#### *Бъбречно увреждане/ диализа и чернодробно увреждане*

При пациенти със сериозна бъбречна или чернодробна недостатъчност елиминирането на трамадол е забавено. При тези пациенти трябва да се има предвид приспособяване на интервала на дозиране съобразно техните нужди.

#### Начин на приложение:

Перорално приложение.

#### *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).

### **4.3. Противопоказания**

Маброн MR е противопоказан при:



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

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на Маброн MR трябва да става 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.

При терапевтични дози са съобщени гърчове и 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.

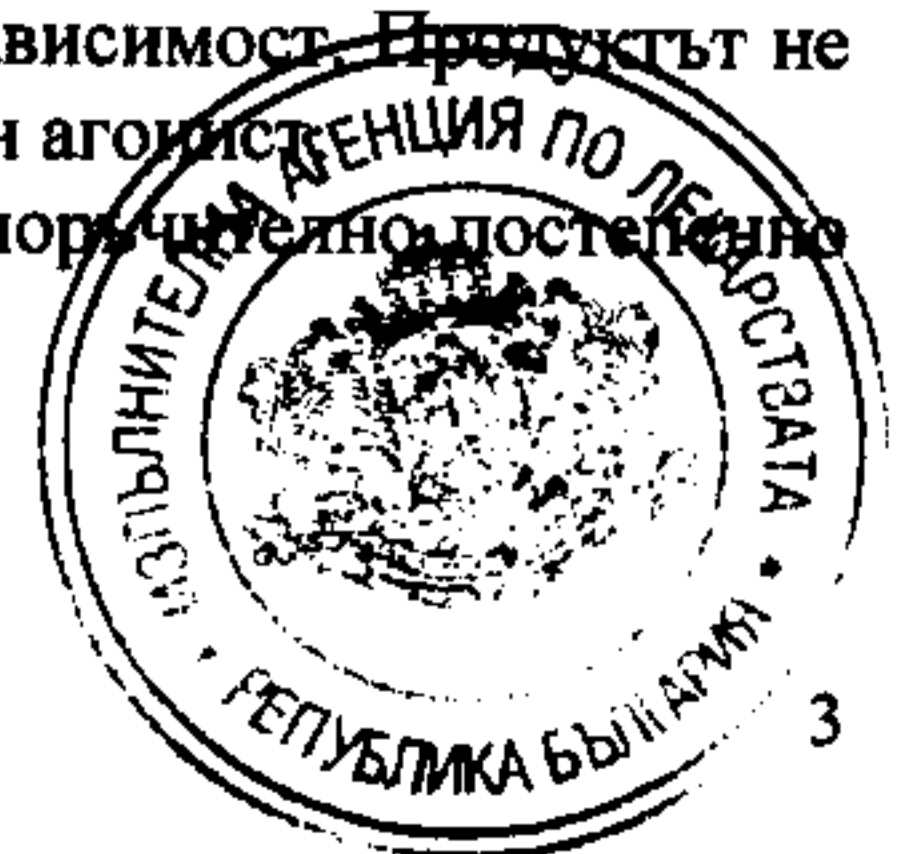
#### Толерантност и разстройство при употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

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

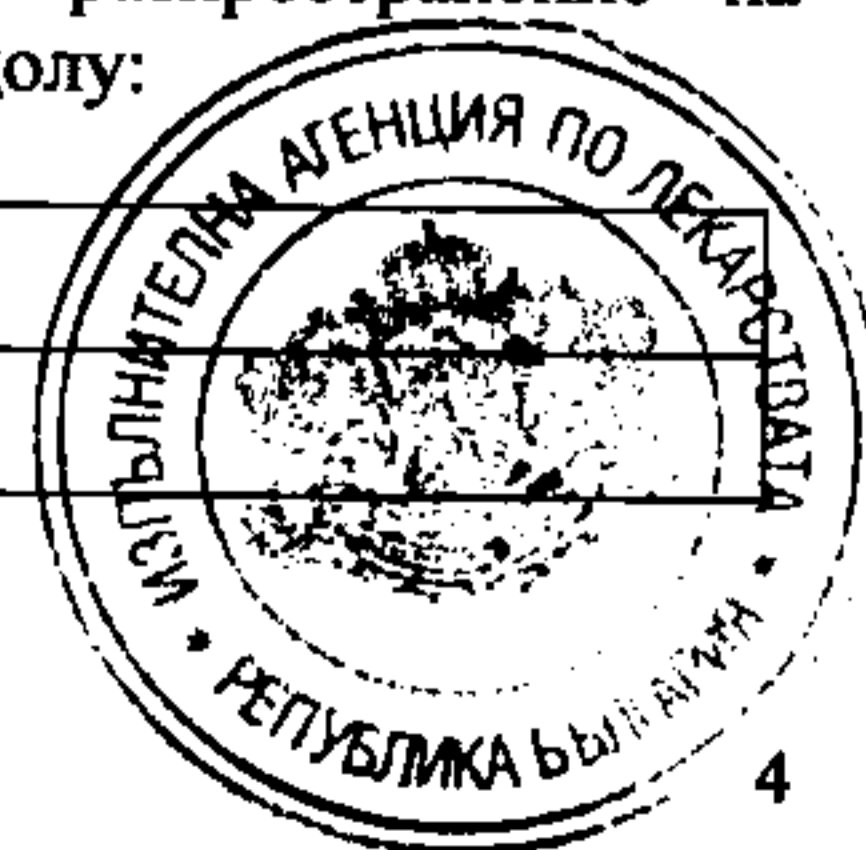
Опиоидните аналгетици понякога могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща проследяване и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на остра или хронична надбъбречна недостатъчност могат да включват например силна коремна болка, гадене и повръщане, ниско кръвно налягане,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

Маброн MR не трябва да се комбинира с MAO-инхибитори (вижте точка 4.3.).

При пациенти, лекувани с MAO-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 Маброн MR и MAO-инхибиторите по време на лечение с Маброн MR.

При съвместна употреба на таблетките Маброн MR и други централно действащи лекарствени продукти, включително алкохол, трябва да се има предвид потенциране на ЦНС ефекти (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.

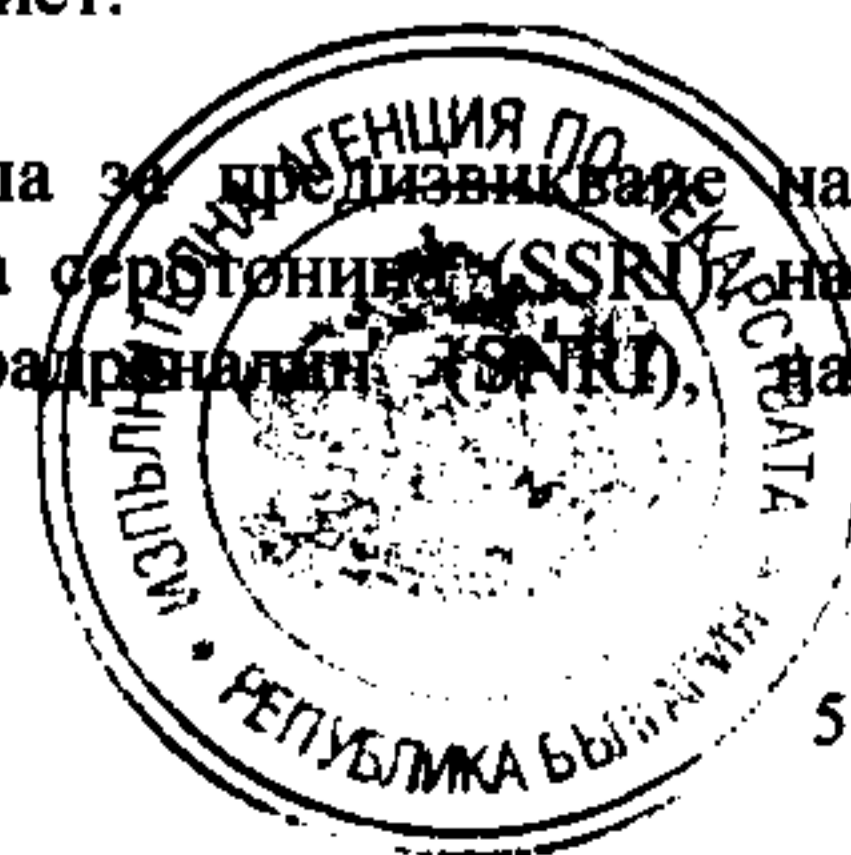
Резултатите от фармакокинетично изследване засега не показват взаимодействия, които да се очакват при съвместна или предишна употреба на циметидин (ензимен инхибитор). Съвместната или предишна употреба на карбамазепин (ензимен индуктор) може да намали аналгетичната ефективност и да скъси продължителността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

#### Седативни лекарства като бензодиазепини или подобни лекарства:

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

Комбинирането на смесени агонисти/антагонисти (напр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) и трамадол не се препоръчва, тъй като теоретично е възможно при тези обстоятелства да се отслаби аналгетичното действие на чистия агонист.

Трамадол може да предизвика гърчове и да повиши потенциала за предизвикване на гърчове на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) и на инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI).



трицикличните антидепресанти, на антипсихотици и други лекарства, които понижават гърчовия праг (като бупропион, миртазапин, тетраhydroканабинол).

Съпътстващата терапевтична употреба на трамадол и серотонинергични лекарствени продукти, като селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI), MAO-инхибитори (вижте точка 4.3), трициклични антидепресанти и миртазапин може да предизвика серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точки 4.4 и 4.8).

Други лекарствени продукти с известно инхибиращо действие по отношение на CYP3A4, като кетоконазол 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 – HT<sub>3</sub> 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 върху развитието на органите, костното формиране и смъртността на новороденото.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти. Трамадол преминава през плацентата. Налични са недостатъчни данни от хронично приложение на трамадол по време на бременност. Затова Маброн MR 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.

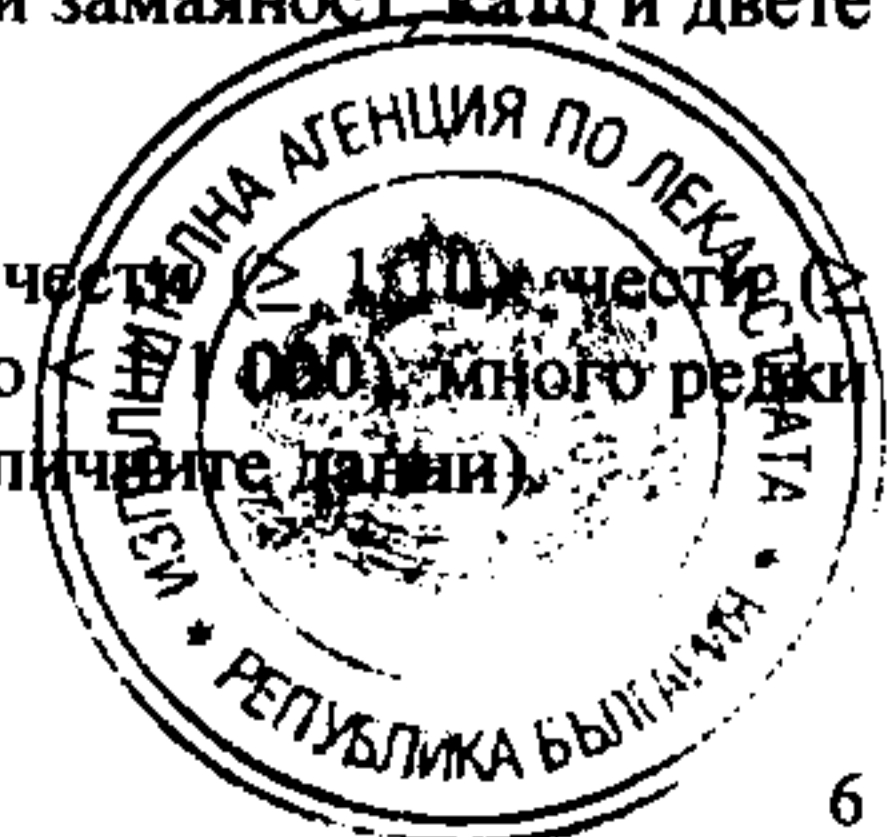
#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дори когато се приема съобразно указанията, Маброн MR 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**

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

Съобщените нежелани реакции са подредени по честота: много често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни).



**Сърдечно-съдови нарушения:**

*Нечести:* ефекти върху сърдечно-съдовата регулация (сърцебиене, тахикардия, 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.

*Редки:* брадикардия, повишаване на артериалното налягане.

**Нарушения на метаболизма и храненето:**

*С неизвестна честота:* хипогликемия.

**Нарушения на нервната система:**

*Много чести:* замайване

*Чести:* главоболие, сънливост.

*Редки:* промени в апетита, парестезия, тремор, респираторна депресия, епилептиформени гърчове, неволеви мускулни контракции, липса на координация и синкоп.

*С неизвестна честота:* серотонинов синдром.

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

Епилептиформени 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).

**Психиатрични нарушения:**

*Редки:* халюцинации, объркване, тревожност, нарушения на съня и кошмари, делириум. Психичните нежелани реакции могат да 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.

**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).

**Очни нарушения:**

*Редки:* замъглено зрение, миоза

*С неизвестна честота:* мидриаза

**Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:**

*Редки:* диспнея

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

*С неизвестна честота:* хълцане

**Стомашно-чревни нарушения:**

*Много чести:* гадене

*Чести:* повръщане, запек, сухота в устата.

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



Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*Чести:* потене

*Нечести:* кожни реакции (напр. сърбеж, обрив, уртикария)

Мускулно-скелетни нарушения:

*Редки:* двигателна слабост

Хепатобилиарни нарушения:

След употреба на трамадол в изолирани случаи е съобщено повишение в чернодробните ензими в причинна връзка с употребата на трамадол.

Бъбречни и нарушения на уринарната система:

*Редки:* нарушения при уриниране (трудности при уриниране, дизурия и задръжка на урина).

Общи нарушения:

*Чести:* умора.

*Редки:* Алергични реакции (например диспнея, бронхоспазъм, хрипове, ангионевротичен оток) и анафилактични реакции; Симптомите, които се появяват при преустановяване са идентични на симптомите при отнемане на опиоиди и могат да бъдат: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и симптоми от стомашно-чревния тракт. Съобщавани са много редки атипични симптоми на отнемане: пристъпи на паника, тежка тревожност, халюцинации, парестезии, тинитус и други необичайни симптоми от страна на централната нервна система (например обърканост, заблуда, деперсонализация, дереализация, параноя).

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.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://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 и респираторна депресия, водеща до дихателна недостатъчност. Съобщава се и за серотонинов синдром.

Лечение

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 или при форми с удължено освобождаване.

Трамадол се очиства минимално от плазмата като се използва хемодиализа или хемофилтрация. Затова лечението на остро предозиране с трамадол като се прилага самостоятелно хемодиализа или хемофилтрация не е подходящ път за детоксикация.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: други опиоиди. АТС код N02AX 02.

#### Механизъм на действие

Трамадол е централно действащ опиоиден аналгетик.

Той е неселективен, частичен агонист на  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ - опиоидни рецептори, с по-голям афинитет към  $\mu$ -рецепторите. Други механизми, допринасящи за аналгетичното му действие са инхибиране на обратното захващане на норадреналин в невроните и усилване освобождаването на серотонин.

#### Фармакодинамични ефекти

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**

#### Абсорбция

След перорално приложение трамадол се резорбира повече от 90%.

Средната абсолютна бионаличност е приблизително 70%, независимо от съвместния прием на храна.

Разликата между резорбирания и наличния неметаболизиран трамадол е вероятно поради ниския ефект на първо преминаване. След перорално приложение ефектът на първо преминаване е максимално 30%.

Трамадол има висок тъканен афинитет ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Свързването с протеините е около 20%.



След приложение на таблетка от 100 mg Маброн MR, максимални, пикови плазмени концентрации  $C_{\max}$   $141 \pm 40$  ng/ml се достигат след 4.9 часа. След приложение на таблетка от 200 mg Маброн MR, максимални плазмени концентрации  $C_{\max}$   $260 \pm 62$  ng/ml се достигат след 4.8 часа.

#### Разпределение

Трамадол преминава през кръвно-мозъчната и плацентарна бариери. Много малко количество от веществото и неговия О-деметил дериват се откриват в кърмата (съответно 0,1% и 0,02% от приложената доза).

Елиминационният полуживот  $t_{1/2\beta}$  е приблизително 6 часа независимо от начина на приложение. При пациенти над 75-годишна възраст той може да бъде удължен с фактор от 1.4.

#### Биотрансформация

При хора трамадол се метаболизира основно чрез N- и О-деметиране и конюгиране на продуктите от О-деметиране с глюкуронова киселина. Фармакологично активен е само О-дезметилтрамадол. Налични са значителни интериндивидуални количествени различия между другите метаболити. Досега в урината са открити единадесет метаболита. Проучвания при животни показват, че О-дезметилтрамадол е по-мощен от майчиното съединение с фактор 2-4. Неговият полуживот  $t_{1/2\beta}$  (6 здрави доброволци) е 7.9 h (граница 5.4-9.6 h) и е приблизително този на трамадол.

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

#### Елиминиране

Трамадол и неговите метаболити почти изцяло се екскретират чрез бъбреците. Кумулативната екскреция чрез урината е 90% от общата радиоактивност на приложената доза. В случаи на нарушени чернодробна и бъбречна функция, полуживотът може малко да бъде удължен. При пациенти с чернодробна цироза е определен елиминационен полуживот от  $13.3 \pm 4.9$  h (трамадол) и  $18.5 \pm 9.4$  h (О-дезметилтрамадол), в крайна фаза, съответно 22.3 h и 36 h. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 5$  ml/min) стойностите са  $11 \pm 3.2$  h и  $16.9 \pm 3$  h, а в изключителен случай, съответно 19.5 h и 43.2 h.

#### Връзка фармакокинетика – фармакодинамика

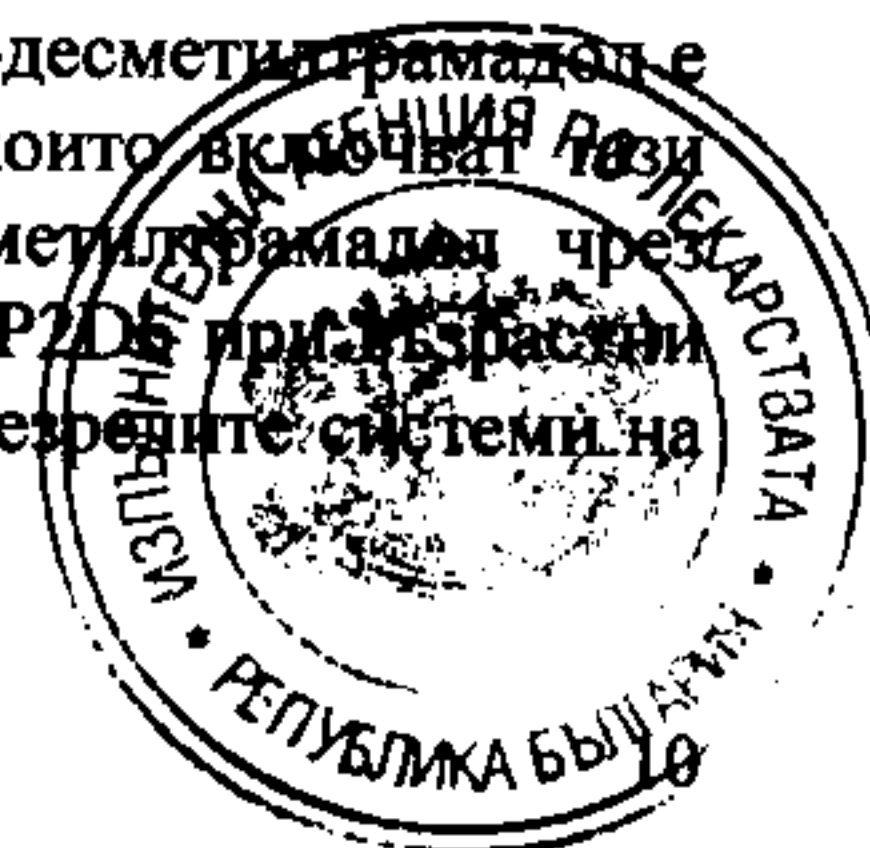
Трамадол има линеен фармакокинетичен профил в терапевтични дозови граници.

Връзката между серумните концентрации и аналгетичното действие е дозо-зависима, но в изолирани случаи варира значително. Обикновено ефективни са серумни концентрации 100 - 300 ng/ml.

#### Педиатрична популация

Установено е, че фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол 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-дезметилтрамадол е проучена, но не е установена напълно. Информация от проучвания, които включват тази възрастова група, показват, че честотата на формиране на О-дезметилтрамадол чрез CYP2D6 се повишава продължително при новородени, а нивата на CYP2D6 при възрастни се предполага, че се достигат след 1-годишна възраст. В допълнение, незрялите 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 теллото. 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 заболеваемост 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**

Калциев хидрогенфосфат дихидрат (E341),  
Хидроксипропилцелулоза (E463),  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551),  
Магнезиев стеарат (E470b).

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

Опаковка от PP / PE: 6 месеца след първото отваряне.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/алуминиево фолио в картонена кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 90, 120, 180 и 500 таблетки.

Блистери от PVC/алуминиево фолио защитени от деца в картонена кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 90, 120, 180 и 500 таблетки.

Опаковка от полипропилен с полиетиленова капачка, съдържаща 10, 20, 30, 50, 60, 90, 120, 180 и 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., Limassol, CY-3505, Кипър

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Маброн MR 100 mg:

Рег. №: 20100447

Маброн MR 150 mg:

Рег. №: 20100448

Маброн MR 200 mg:

Рег. №: 20100449

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

Дата на първо разрешение: 12 юли 2010 г.

Дата на последно подновяване: 14 април 2014 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2024

