

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Разрешение №	20100499 / 26-05-2015
Срок на действие №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Маброн MR 200 mg таблетки с удължено освобождаване са мръсно 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:

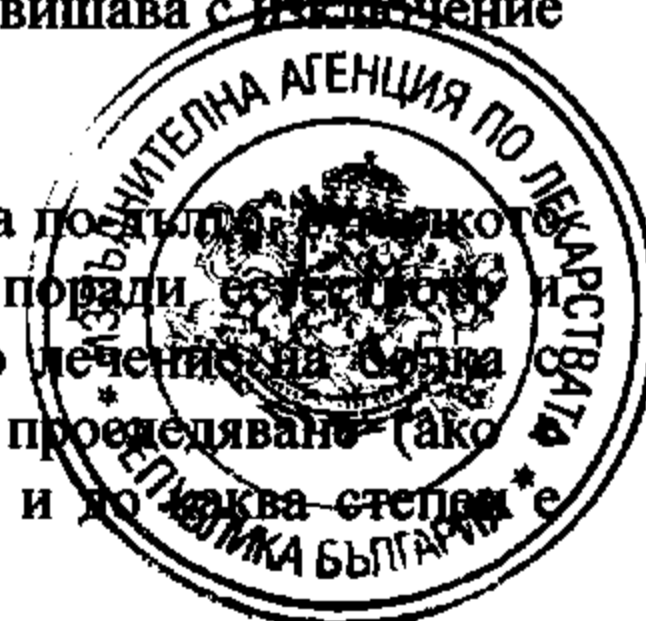
Обичайната начална доза е 50 – 100 mg, два пъти дневно, сутрин и вечер. Ако обезболяването не е достатъчно, дозата може да се повиши на 150 mg или 200 mg трамадолов хидрохлорид два пъти дневно.

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, защото е абсолютно необходимата продължителност на приложение. Ако поради естествена тежестта на заболяването е необходимо предстоящо продължително лечение на болка трамадол, тогава трябва да се провежда внимателно и регулярно проследяване (ако 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

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 след внимателна преценка полза/риск и със съответните предпазни мерки в следните случаи: 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, пациенти с умерена до тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност.

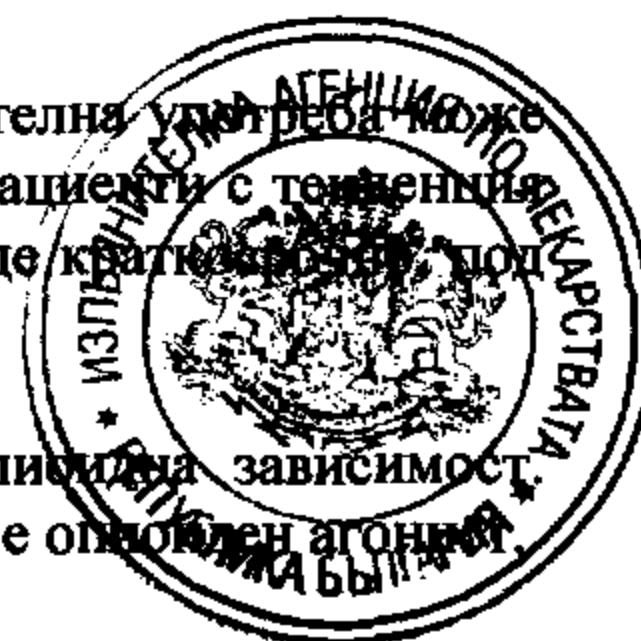
Необходимо е внимание при пациенти с респираторна депресия или при съвместно приложение на депресанти на ЦНС (вижте точка 4.5), или при сериозно повишаване на дозата (вижте точка 4.9), тъй като рискът от респираторна депресия не може да бъде изключен в тези ситуации.

При терапевтични дози са съобщени гърчове и рискът може да се увеличи при дози, надвишаващи обичайните горни граници на дневната доза (400 mg).

Рискът от гърчове може да се повиши при пациенти, получаващи трамадол и съпътстващо лечение, което може да понижи гърчовия праг (виж 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.

Трамадол има нисък потенциал за зависимост. При продължителна употреба може да се развие толерантност, психическа и физическа зависимост. При пациенти с тенденция към лекарствена злоупотреба или зависимост, лечението трябва да бъде под стриктно лекарско наблюдение.

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



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

Трамадол / MAO – инхибитори:

Маброн MR не трябва да се комбинира с MAO-инхибитори (виж 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.

Трамадол / други централно действащи вещества

При съвместна употреба на таблетките Маброн MR и други централно действащи лекарствени продукти, включително алкохол, трябва да се има предвид потенциране на ЦНС ефекти (виж точка 4.8.).

Трамадол / ензимни инхибитори / индуктори

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.

Трамадол / смесени опиоидни агонисти/антагонисти

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 / лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг

Трамадол може да индуцира гърчове и може да повиши потенциала за предизвикване на гърчове от инхибитори на обратното захващане на серотонина, трициклични антидепресанти, антипсихотици и други лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг.

Трамадол / серотонинергични агенти

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

Едновременната 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 серотонинова токсичност. Серотонинов синдром е вероятен, когато се наблюдава нещо от долупосоченото:

- Спонтанни спазми
- Индуциран или очен клонус с тревожност или изпотяване
- Тремор или хиперрефлексия
- Хипертония и телесна температура $> 38^{\circ}\text{C}$ и индуциран или очен клонус

Спирането на серотонинергичните лекарства обикновено довежда до бързо подобрене. Медикаментозното лечение зависи от естеството и сериозността на симптомите.

Трамадол / кумаринови деривати



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.

Трамадол / СУР3А4 инхибитори

Други лекарствени продукти с известно инхибиращо действие по отношение на СУР3А4, 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 (виж точка 4.8.).

Трамадол / ондансетрон

При проучвания пре- или постоперативното приложение на 5 – НТ₃ антагониста ондансетрон повишава нуждите от трамадол при пациенти с постоперативна болка.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания при животни с много високи концентрации трамадол показват ефекти върху развитието на органите, костното формиране и смъртността на новороденото. Не са открити 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.

Когато се кърми, около 0,1% от приложената доза трамадол се екскретира в кърмата. Приложението на таблетките Маброн MR не се препоръчва по време на кърмене. Обикновено не се налага преустановяване на кърменето, в случай на еднократно приложение на трамадол.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Маброн MR има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Може да причини замаяност и замъглено зрение. 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 чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни).

Сърдечни нарушения:

Нечести: ефекти върху съдечно-съдовата регулация (сърцебиене, тахикардия (учестена сърдечна дейност), постурална хипотония (понижение на артериалното налягане при рязко изправяне) 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 (забавена сърдечна дейност), повишаване на артериалното налягане.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хипогликемия.



Нарушения на нервната система:

Много често: замайване

Често: главоболие, сънливост.

Редки: промени в апетита, парестезия (изтръпване, мравучкане по кожата, дължащо се на засягане на периферни нерви, проводни пътища или сетивни зони в мозъчната кора), тремор, респираторна депресия (подтискане на дишането), епилептиформни гърчове (с неепилептичен произход), неволеви мускулни контракции (съкращаване на мускулите), липса на координация и синкоп (припадък, колапс, внезапна временна загуба на съзнание, обикновено в резултат на хемодинамично разстройство).

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

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 (виж точка 4.4. и точка 4.5.).

Психиатрични нарушения:

Редки: халюцинации, объркване, тревожност, нарушения на съня и кошмари. 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 изявят подчинено състояние, пристрастяване и зависимост.

Очни нарушения:

Редки: замъглено зрение

С неизвестна честота: мидриаза

Дихателни нарушения:

Редки: диспнея

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

Стомашно-чревни нарушения:

Много често: гадене

Често: повръщане, запек, сухота в устата.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Често: потене

Нечесто: кожни реакции (напр. сърбеж, обрив, уртикария)

Мускулно-скелетни нарушения:

Редки: двигателна слабост

Хепато-билиарни нарушения:

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

Бъбречни и нарушения на уринарната система:

Редки: нарушения при уриниране (трудности при уриниране 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, нарушения на съня, хиперкинезия (повишена двигателна активност), тремор и симптоми от стомашно-чревния тракт. Съобщавани са много редки атипични симптоми на отнемане: пристъпи на паника, тежка тревожност, халюцинации, парестезии, тинитус (шум в ушите) 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 за 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, замъгляване на съзнанието, водещо до кома, гърчове, респираторна депресия, водеща до дихателна недостатъчност.

Лечение:

Приложими са общите мерки при спешност. Поддържане на дихателните пътища (аспирация), поддържане на дишането и сърдечно-съдовата циркулация, в зависимост от симптомите. Подтискането 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, хемофилтрация или хемоперфузия.

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

АТС код N02AX 02: Фармакотерапевтична група: Аналгетици, други опиоиди

Трамадол е централно действащ опиоиден аналгетик.

Той е неселективен, частичен агонист на μ -, δ - и κ - опиоидни рецептори, с по-голям афинитет към μ -рецепторите. Други механизми, допринасящи за аналгетичното му действие



са инхибиране на обратното захващане на норадреналин в невроните и усилване 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 до 1/6 от тази на морфин.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

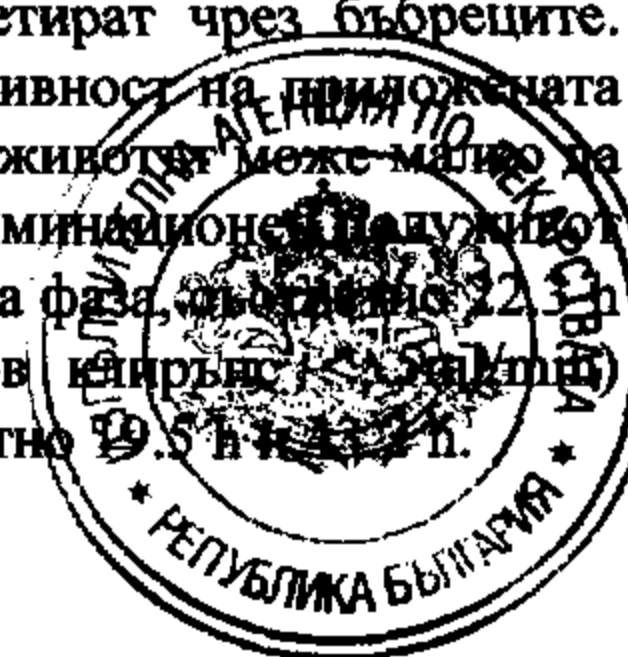
Трамадол преминава през кръвно-мозъчната и плацентарна бариери. Много малко количество от веществото и неговия О-деметил дериват се откриват в кърмата (съответно 0,1% и 0,02% от приложената доза).

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.

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

Инхибирането на един или двата изоензима на цитохром P450, CYP3A4 и CYP2D6, включени в метаболизма на трамадол, може да повлияе плазмената концентрация на трамадол или на неговите активни метаболити. Клиничните последици на всяко подобно взаимодействие не са известни.

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 нарушена чернодробна и бъбречна функция, полуживотът може малко да бъде удължен. При пациенти с чернодробна цироза е определен елиминационен полуживот от 13.3 ± 4.9 h (трамадол) и 18.5 ± 9.4 h (O-дезметилтрамадол), в крайна фаза, съответно 22 h и 36 h. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) стойностите са 11 ± 3.2 h и 16.9 ± 3 h, а в изключителен случай, съответно 19.5 h и 31 h.



Трамадол има линеен фармакокинетичен профил, в терапевтични дозови граници.

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

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, съответно 10 mg/kg телесно тегло, кучетата също толерират 20 mg/kg телесно тегло, приложени ректално.

Дози трамадол над 50 mg/kg телесно тегло, 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) намалява процента на женските с поколение.

При зайци се проявяват токсични ефекти при майката при 125 mg/kg и скелетни нарушения при поколението.

При зайци токсични ефекти настъпват при 125 mg / kg при майката и скелетни аномалии в 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 хепато-целуларни 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, 100, 120, 180 и 500 таблетки.

Блистери от PVC/алуминиево фолио защитени при деца в картонена кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 и 500 таблетки.

Опаковка от полипропилен с полиетиленова капачка, съдържаща 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 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

Reg. №: 20100449

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

Дата на първо разрешение: 12 юли 2010

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/ 2014

