

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MABRON RETARD 100
100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

MABRON RETARD 150
150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

MABRON RETARD 200
200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním MABRON RETARD 100 obsahuje 100 mg tramadólíum-chloridu.

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním MABRON RETARD 150 obsahuje 150 mg tramadólíum-chloridu.

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním MABRON RETARD 200 obsahuje 200 mg tramadólíum-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním
MABRON RETARD 100 sú takmer biele, okrúhle bikonvexné tablety, s priemerom 9,1 mm.
MABRON RETARD 150 sú takmer biele tablety, v tvare kapsuly, 14,3 mm dlhé.
MABRON RETARD 200 sú takmer biele tablety, v tvare kapsuly, 17,1 mm dlhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba strednej až silnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má prispôbiť individuálne podľa intenzity bolesti a citlivosti pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka na analgéziu.

Pokiaľ lekár neurčí inak, MABRON RETARD tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú nasledovne:

Dospelí a dospelivajúci starší ako 12 rokov

Zvyčajná počiatočná dávka je 50 –100 mg tramadólíum-chloridu dvakrát denne, ráno a večer. Ak úľava od bolesti nie je dostatočná, dávku možno zvýšiť na 150 mg dvakrát denne alebo 200 mg dvakrát denne.

Pre dávkovanie nerealizovateľné s týmto liečivým prípravkom sú k dispozícii ďalšie sily tohto prípravku.

MABRON RETARD tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú celé bez rozdelenia alebo požuvania, nezávisle od príjmu potravy, s dostatočným množstvom tekutiny.

Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia analgeticky účinná dávka. Denná dávka 400 mg liečiva nemá byť prekročená, iba ak sa to vyžaduje vo výnimočných klinických prípadoch.

V žiadnom prípade sa MABRON RETARD nemá užívať dlhšie, ako je nevyhnutne potrebné.

Ak si charakter a závažnosť ochorenia vyžaduje dlhodobú analgetickú liečbu tramadolom, potom treba pacienta starostlivo a pravidelne monitorovať (v prípade potreby s prestávkami v liečbe) a stanoviť, či a do akej miery je potrebná ďalšia liečba.

Pediatrická populácia

MABRON RETARD nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov.

Starší pacienti

Úprava dávkovania nie je zvyčajne potrebná u pacientov do 75 rokov bez klinických prejavov renálnej alebo pečenej insuficiencie. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Z tohoto dôvodu, ak je potrebné, sa má dávkovací interval predĺžiť podľa potreby pacienta.

Renálna insuficiencia/dialýza a hepatálna insuficiencia

U pacientov s renálnou a/alebo pečenej insuficienciou je eliminácia tramadolu predĺžená. U týchto pacientov je treba podľa ich potrieb starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi dávkami.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

4.3 Kontraindikácie

MABRON RETARD tablety s predĺženým uvoľňovaním je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými látkami
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo ich užívali počas posledných 2 týždňov (pozri časť 4.5)
- u pacientov s epilepsiou nedostatočne kontrolovanou liečbou
- na použitie pri substitučnej liečbe drogovej závislosti
-

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

MABRON RETARD je možné podávať iba s veľkou opatrnosťou pacientom závislým na opioidoch, pacientom s poranением hlavy, v šoku, pri znížení stupňa vedomia nejasného pôvodu, pri poruche dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Pacientom citlivým na opiáty sa má MABRON RETARD podávať so zvýšenou opatrnosťou.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s respiračnou depresiou alebo v prípade súbežného podávania centrálné pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom (pozri časť 4.5) alebo ak je odporúčané dávkovanie výrazne prekročené, (pozri časť 4.9) kedy nie je možnosť vylúčiť vznik respiračnej depresie. U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa zvyšuje pri prekročení odporúčanej najvyššej dennej dávky (400 mg). Okrem toho tramadol môže zvyšovať riziko vzniku záchvatov kŕčov u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov kŕčov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku záchvatom kŕčov sa má podávať tramadol iba vo výnimočnom prípade.

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní. U pacientov so sklonom k zneužívaniu liekov alebo k závislosti má byť liečba MABRON RETARD iba krátkodobá pod prísny lekársky dohľadom.

Tramadol nie je vhodný ako náhrada u pacientov závislých na opiátoch. Hoci je tramadol agonista opioidných receptorov, nepotláča abstinenčné symptómy pri liečbe morfinizmu.

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

Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné užívanie MABRONU RETARD a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, k respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní MABRONU RETARD súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu 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 časť 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, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

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

Poruchy dýchania počas spánku

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

Adrenálna insuficiencia

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

Metabolizácia CYP2D6

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

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

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

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou

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

4.5 Liekové a iné interakcie

MABRON RETARD sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

U pacientov, ktorí dostávali inhibítory MAO počas 14 dní pred podaním opioidu petidínu boli pozorované život ohrozujúce interakcie na CNS, dýchacími a kardiovaskulárnymi funkciami. Rovnaké interakcie s MAO inhibítormi nie je možné počas liečby MABRON RETARD vylúčiť.

Pri súbežnom podávaní lieku MABRON RETARD a iných centrálne pôsobiacich liekov s tlmivým účinkom, vrátane alkoholu, môže zosilniť účinky na CNS (pozri časť 4.8).

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

Súčasné alebo predchádzajúce podávanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dobu pôsobenia.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

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

Kombinácia zmiešaných agonistov/antagonistov (napr. buprenorfín, nalbufrín, pentazocín) s tramadolom sa neodporúča, pretože za týchto okolností môže dôjsť k zníženiu analgetického účinku čistého agonistu.

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

Súbežné terapeutické užívanie tramadolu a sérotonínerných liekov ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI), inhibítory MAO. (pozri bod 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. warfarín) je potrebná opatrnosť, pretože u niektorých pacientov sa vyskytlo zvýšenie INR so závažným krvácaním a ekchymózy.

Ostatné lieky so známym inhibičným účinkom na CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal (pozri časť 4.8).

V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického 5-HT₃ antagonistu 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. Pre použitie

tramadol u tehotných žien neexistujú dostatočné údaje. MABRON RETARD nemajú užívať tehotné ženy.

Tramadol – podávaný pred alebo počas pôrodu – neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré obvykle nie sú klinicky významné.

Dlhodobé užívanie v tehotenstve môže viesť ku vzniku novorodeneckých abstinenčných príznakov.

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.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj pri užívaní podľa návodu môže MABRON RETARD vyvolať ospalosť a závrat a narušiť tak schopnosť bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje. To platí najmä v spojení s inými psychotropnými látkami a alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nauzea a závraty, obidve sa vyskytujú u viac ako 10 % pacientov.

Frekvencie sú definované 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 (nedá sa určiť z dostupných údajov)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: účinky na kardiovaskulárnu reguláciu (palpitácia, tachykardia, posturálna hypotenzia alebo kardiovaskulárny kolaps). Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä po intravenóznom podaní a u pacientov s fyzickým stresom.

Zriedkavé: bradykardia, zvýšenie tlaku krvi.

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hypoglykémia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závrat

Časté: bolesť hlavy, ospalosť

Zriedkavé: zmena chuti do jedla, parestézia, tremor, depresia dýchania, epileptiformné kŕče, mimovoľné svalové kontrakcie, abnormálna koordinácia a synkopa.

Neznáme: poruchy reči, sérotonínový syndróm

Ak sa značne prekročí odporúčané dávkovanie a súbežne sa podávajú iné lieky s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5), môže nastať depresia dýchania.

Epileptiformné kŕče sa vyskytovali najčastejšie po podaní vysokých dávok tramadolu alebo po súbežnom podaní liekov, ktoré znižujú prah záchvatov alebo ktoré samotné indukujú vznik cerebrálnych kŕčov (pozri časť 4.4 a 4.5).

Psychické poruchy

Zriedkavé: halucinácie, zmätenosť, úzkosť, poruchy spánku a nočné mory, delírium. Psychické vedľajšie účinky po podaní MABRON RETARD sa môžu líšiť intenzitou a charakterom (v závislosti od osobnosti pacienta a od trvania liečby). Patria k nim zmeny nálady (zvyčajne elácia, príležitostne

dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny kognitívnych a zmyslových schopností (napr. správanie pri rozhodovaní, poruchy vnímania). Môže sa vyskytnúť závislosť.

Poruchy oka

Zriedkavé: rozmazané videnie, mióza

Neznáme: mydriáza

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: dyspnoe Bolo zaznamenané zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah s tramadolom nebol potvrdený.

Neznáme: štikútka

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea

Časté: vracanie, zápcha, suchosť v ústach

Menej časté: napínanie na vracanie, gastrointestinálne podráždenie (pocit tlaku v žalúdku, plynatosť), hnačka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: potenie

Menej časté: kožné reakcie (napr. pruritus, vyrážka, urtikária)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: svalová slabosť

Poruchy pečene a žlčových ciest

V niekoľkých ojedinelých prípadoch sa zaznamenalo zvýšenie zvýšenia pečeňových enzýmov v dočasnej spojitosti s terapeutickým použitím tramadolu.

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: poruchy močenia (ťažkosti s priechodom a zadržaním moču)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava

Zriedkavé: alergické reakcie (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, angioneurotický edém) a anafylaxia. Príznaky z vysadenia lieku predovšetkým podobné tým, ktoré sa vyskytujú po vysadení opiátov, môžu byť nepokoj, anxieta, nervozita, nespavosť, hyperkinézia, tremor a gastrointestinálne symptómy. Ďalšie príznaky, ktoré sa veľmi zriedkavo vyskytli po vysadení tramadolu: záchvat paniky, ťažká anxieta, halucinácie, parestézia, tinitus a neobvyklé CNS symptómy (ako je zmätenosť, bludy, depersonalizácia, derealizácia a paranoia).

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 očakávajú symptómy podobné tým, ktoré sa vyskytujú u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče, útlm dýchania až zástavu dýchania.

Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba

Aplikujú sa všeobecné pohotovostné opatrenia.

Dýchacie cesty udržiavajte priechodné (aspirácia), udržiavajte dýchanie a kardiovaskulárnu cirkuláciu v závislosti od symptómov.

Antidótum pri depresii dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na kľče. V týchto prípadoch sa má podať intravenózne diazepam.

V prípade intoxikácie perorálnou formou tramadolu, gastrointestinálna dekontaminácia aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka sa odporúča iba do dvoch hodín po predávkovaní. Gastrointestinálnu dekontamináciu v neskoršom čase možno použiť pri intoxikácii výnimočne veľkou dávkou alebo u foriem s predĺženým uvoľňovaním.

Tramadol sa minimálne eliminuje zo séra hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná na detoxikáciu pri liečbe akútnej intoxikácie liekom MABRON RETARD.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné opioidy, 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 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinnosti morfinu.

Pediatrická populácia

Účinky enterálneho a parenterálneho podania tramadolu sa skúmali v klinických štúdiách zahŕňajúcich viac ako 2 000 detských pacientov, vo veku od novorodencov do 17 rokov. Indikácie pre liečbu bolesti sledované v týchto štúdiách zahŕňali bolesť po operácii (najmä abdominálna), po chirurgickej extrakcii zuba, z dôvodu zlomenín, popálenín a tráum ako i iných bolestivých stavov, 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, nalbufinu, petidínu a nízkym dávkam morfinu. Uskutočnené štúdie 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

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu. Priemerná absolútna biodostupnosť je približne 70 %, bez ohľadu na príjem potravy.

Rozdiel medzi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným tramadolom je pravdepodobne výsledkom nízkeho first-pass efektu. First-pass efekt po perorálnom podaní je maximálne 30 %.

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

Po podaní tabliet MABRON RETARD 100 mg sa maximálna plazmatická koncentrácia

C_{max} 141 ± 40 ng/ml dosahuje po 4,9 hodinách. Po podaní tabliet MABRON RETARD 200 mg sa dosahuje C_{max} 260 ± 62 ng/ml po 4,8 hodinách.

Tramadol prechádza 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).

Polčas eliminácie $t_{1/2,B}$ je približne 6 hodín, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4 krát.

U ľudí je tramadol prevažne metabolizovaný N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaného produktu s kyselinou glukurónovou. Iba O-desmetyltramadol je farmakologicky aktívny. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Dosiaľ sa v moči našlo jedenásť metabolitov. Štúdie na zvieratách dokázali, že O-desmetyltramadol je 2 – 4-krát účinnejší ako východisková látka. Jeho polčas $t_{1/2,B}$ (6 zdravých dobrovoľníkov) je 7,9 hodín (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.

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej rádioaktivity podanej dávky. v prípade poškodenej funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetyltramadol), v krajnom prípade 22,3 h a 36 h. u pacientov s renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 5 ml/min) boli tieto hodnoty $11 \pm 3,2$ h a $16,9 \pm 3$ h, v krajnom prípade 19,5 h a 43,2 h.

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutickom rozmedzí dávok 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

U pacientov vo veku 1 rok až 16 rokov bola farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu po jednorazovom alebo opakovanom perorálnom podaní vo všeobecnosti podobná farmakokinetike u dospelých po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti, ale s vyššou interindividuálnou variabilitou u detí vo veku 8 rokov a mladších.

U detí vo veku mladších ako 1 rok bola farmakokinetika tramadolu a O-desmetyltramadolu skúmaná, ale nebola plne charakterizovaná. Podľa informácií zo štúdií zahŕňajúcich túto vekovú skupinu sa u novorodencov rýchlosť tvorby O-desmetyltramadolu cestou CYP2D6 plynule zvyšuje a predpokladá sa, že asi v 1 roku je dosiahnutá rovnaká aktivita CYP2D6 ako u dospelých. Okrem toho, nevyvinuté systémy glukoronidácie a renálnych funkcií môžu viesť k pomalej eliminácii a akumulácii O-desmetyltramadolu u detí vo veku mladších ako 1 rok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu potkanom a psom počas 6 – 26 týždňov a po perorálnom podaní tramadolu psom po dobu 12 mesiacov neboli pri hematologických, biochemických a histologických vyšetreniach popísané žiadne zmeny súvisiace s podávanou látkou. Iba po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutické rozmedzie sa vyskytli prejavy ovplyvnenia centrálného nervového systému: nepokoj, salivácia, kŕče, spomalený nárast hmotnosti. Bez reakcie tolerovali potkany a psy perorálne dávky 20 mg/kg, resp. 10 mg/kg telesnej hmotnosti, a psy rektálnu dávku 20 mg/kg telesnej hmotnosti.

Dávky tramadolu od 50 mg/kg/deň a viac spôsobili toxické účinky na samice potkana a zvýšili mortalitu novonarodených potkanov. U potomstva sa vyskytli prejavy retardácie vo forme porúch osifikácie, oneskoreného otvorenia vagíny a očí. Fertilita samcov nebola ovplyvnená.

Po podaní vysokých dávok (viac ako 50 mg/kg/deň) vykazovali samice znížený pomer gravidít. U králikov boli pozorované toxické účinky na samice a skeletálne abnormality u jej potomstva sa vyskytli pri dávke 125 mg/kg a viac.

V niektorých *in vitro* testoch sa potvrdili mutagénne účinky. V *in vivo* štúdiách sa mutagénne účinky nezistili. Na základe súčasných poznatkov je možné tramadol klasifikovať ako nemutagénny.

Štúdie tumorogénneho potenciálu tramadólium-chloridu boli robené na potkanoch a myšiach. Štúdia na potkanoch nepreukázala, že by látka zvyšovala výskyt nádorov. V štúdiu na myšiach sa zistil zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov pečeneových buniek u samcov (na dávke závislé, nesignifikantným zvýšením od dávky 15 mg/kg a viac) a zvýšenie výskytu pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nezávislé na dávke).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát fosforečnanu vápenatého (E341)
hydroxypropylcelulóza (E463)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
stearát horečnatý(E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
PP/PE fľaša: 6 mesiacov po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/priehľadný PVC blister v papierovej škatuľke
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 500 tabliet

Al/nepriehľadné PVC blister odolný voči deťom v papierovej škatuľke
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 500 tabliet

Polypropylénová fľaša s polyetylénovým poistným uzáverom
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 500 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

MABRON RETARD 100:	65/0275/05-S
MABRON RETARD 150:	65/0285/05-S
MABRON RETARD 200:	65/0286/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. septembra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. februára 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2021