

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tramal 50 mg, capsules, hard
Трамал 50 mg, капсули, твърди

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>Н. 2460</u> / <u>08.04.08</u>
Одобрено: <u>15 / 25.03.08</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: трамадолов хидрохлорид
Капсули, твърди от 50 mg

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди

- двуцветни (зелено/светло жълто), лъскави, продълговати капсули с отпечатано лого на производителя

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерена силна болка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с интензитета на болката и чувствителността на отделния пациент. Освен ако не е предписано друго, Трамал трябва да се прилага по следния начин:

Възрастни и подрастващи на възраст над 12 години:

Трамал 50 mg капсули:

50-100 mg трамадолов хидрохлорид през 4-6 часа.

Обикновено следва да се избира най-ниската постигаща болкоуспокояващ ефект доза. Не трябва да се надвишава дневна доза от 400 mg активно вещество, с изключение на специални клинични обстоятелства.

Деца на възраст над 1 година:

Поради високата си доза капсули не са предназначени за деца на възраст под 12 години.

Пациенти в напреднала възраст:

Обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст (до 75 години) без клинично проявена чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти в напреднала възраст (над 75 години) елиминиранието може да бъде удължено. Поради това, ако е необходимо, интервалът на дозиране може да се удължи в зависимост от нуждите на пациента.

Бъбречна недостатъчност/диализа и чернодробна недостатъчност

При пациенти с тежка бъбречна и/или чернодробна недостатъчност елиминиранието на трамадол е забавено. При тези пациенти трябва внимателно да се прецени необходимостта от удължаване на интервалите на дозиране в зависимост от нуждите на пациента.



Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат цели, без да се разделят или дъвчат, с достатъчно количество течност, независимо от храненията.

Продължителност на приложението

Трамадол при никакви обстоятелства не следва да се прилага по-продължително от необходимото. Ако пред вид характера и тежестта на заболяването е необходимо продължително приложение на трамадол, трябва внимателно и редовно мониториране (ако е необходимо с преустановяване на лечението), за да се определи дали и доколко се налага по-нататъшно лечение.

4.3 Противопоказания

Трамал е противопоказан

- при свръхчувствителност към трамадол или някое от помощните вещества (вж. точка 6.1),
- при остра интоксикация с алкохол, хипнотици, аналгетици, опиати или други психотропни лекарствени продукти,
- при пациенти, които получават инхибитори на MAO или които са получавали такива през последните 14 дни (вж. точка 4.5),
- при пациенти с епилепсия, която не е адекватно контролирана с лечение,
- за прилагане при лечение за отказване от наркотици.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трамадол може да се използва само при повишено внимание при пациенти зависими от опиати, пациенти с травма на главата, шок, намалено ниво на съзнание с неустановен произход, нарушение на дихателния център или функция, повишено вътречерепно налягане.

При пациенти чувствителни към опиати трамадол следва да се прилага само с повишено внимание.

Има съобщения за гърчове при пациенти получавали трамадол в препоръчаните дозови нива. Рискът може да се повиши, когато дозите трамадолов хидрохлорид надвишават препоръчителната дневна горна граница (400 mg). Освен това трамадол може да повиши риска от гърчове при пациенти приемащи други лекарствени продукти, които намаляват прага на гърчовете (вж. точка 4.5). Пациенти с епилепсия или такива които са податливи на поява на гърчове трябва да се лекуват с трамадол само при наличие на безспорни обстоятелства налагащи това лечение.

Трамадол има нисък потенциал за развитие на зависимост. При продължително лечение може да се развие толерантност, физическа и психическа зависимост. При пациенти със склонност към злоупотреба или зависимост от наркотици (лекарства), лечение с трамадол трябва да се провежда само за кратки периоди под стриктен медицински контрол.

Трамадол не е подходящ като заместител при зависими от опиати пациенти. Макар че е опиоиден агонист, трамадол не може да потисне симптомите на отнемане при отказ от морфин.

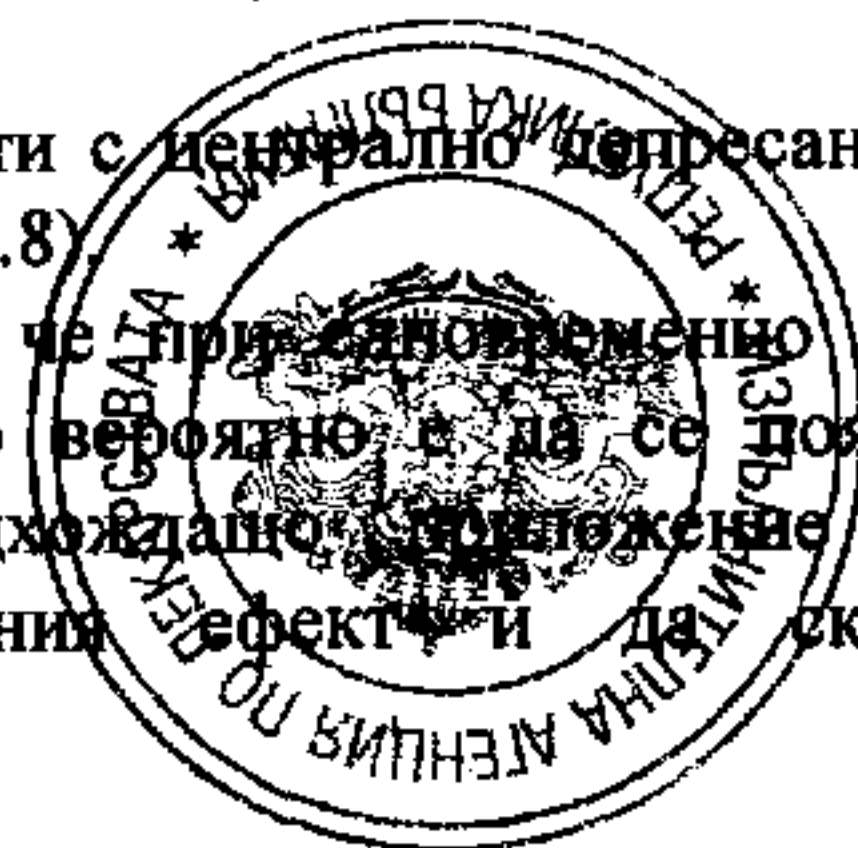
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трамадол не трябва да се комбинира с инхибитори на MAO (вж. точка 4.3).

При пациенти третирани с инхибитори на MAO в предходните 14 дни преди прилагането на опиата петидин, са наблюдавани живото-застрашаващи взаимодействия засягащи централната нервна система, дихателната и сърдечна функции. Същите взаимодействия с инхибитори на MAO не могат да бъдат изключени при прилагане едновременно на Трамал.

Едновременното приложение на трамадол и други лекарствени продукти с централно депресантно действие, включително алкохол, усилва ефектите върху ЦНС (вж. точка 4.8).

Резултатите от фармакокинетичните проучвания досега са показали, че при едновременно или предхождащо приложение на симетидин (ензимен инхибитор) малко вероятно е да се появят клинични прояви на взаимодействие. Едновременното или предхождащо приложение на карбамазепин (ензимен индуктор) може да понижи аналгетичния ефект и да скъси продължителността на действие.



Комбинацията със смесени агонист/антагонист (напр. бупренорфин, налбуфин, пентазозин) и трамадол не е за препоръчване, тъй като аналгетичният ефект на чистия агонист, както е трамадол, може теоретично да бъде отслабен при подобни условия.

Трамадол може да индуцира гърчове и да повиши потенциала за причиняване на гърчове на инхибиторите на серотониновия обратен прием, трицикличните антидепресанти, антипсихотиците и други намаляващи прага на гърчовете лекарствени продукти.

В изолирани случаи има съобщения за серотонинов синдром във временна връзка с терапевтичното използване на трамадол в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти като селективните инхибитори на серотониновия обратен прием (SSRIs) или с инхибитори на MAO. Прояви на серотонинов синдром могат да бъдат, например, объркване, безпокойство, треска, изпотяване, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария. Преустановяването на приема на серотонинергични лекарствени продукти обикновено води до бързо подобрене. Лечението зависи от характера и тежестта на симптомите.

С повишено внимание следва да се провежда едновременно лечение с трамадол и кумаринови производни (напр. варфарин) поради съобщенията за повишен INR с кръвене и екхимози при някои пациенти.

Други активни съединения, за които се знае, че потискат CYP3A4, като кетоконазол и еритромицин, могат да потиснат метаболизма на трамадол (N-деметиране), а вероятно и метаболизма на активния O-деметиран метаболит. Клиничното значение на подобни взаимодействия не е бил проучен (вж. точка 4.8).

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

4.6 Бременност и кърмене

Проучванията върху животни с трамадол показват съществуването при много високи дози на ефекти върху органното развитие, осификацията и неонаталната смъртност. Трамадол преминава през плацентата. Съществуват неадекватни данни за безопасността на трамадол при бременни жени. Поради това трамадол не трябва да се използва при бременни жени.

Трамадол – приложен преди или по време на раждането – не повлиява контрактилността на матката. При новородени може да предизвика промени в честотата на дишане, които обикновено нямат клинично значение. Хроничната употреба по време на бременност може да доведе до неонатални симптоми на отнемане.

По време на кърмене 0.1% от дозата приета от майката се секретира в кърмата. Трамадол не се препоръчва по време на кърмене. След еднократно приложение на трамадол обикновено не е нужно да се преустанови кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато се взема според указанията, трамадол може да предизвика появата на ефекти като сънливост и световъртеж и поради това може да забави реакциите на шофьори и оператори на машини. Това се отнася особено във връзка други психотропни съединения, и особено алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене и световъртеж, и двете наблюдавани при повече от 10 % от пациентите.

Сърдечно-съдови нарушения:

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): сърдечно-съдова регулация (палпитация, тахикардия, постурална хипотензия или кардиоваскуларен колапс). Тези нежелани лекарствени реакции могат да се появят особено често при венозно приложение и при пациенти с психически стрес.

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): брадикардия, повишени стойности на кръвното налягане.

Нарушения на нервната система:

Много чести ($\geq 1/10$): световъртеж



Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): главоболие, сънливост

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): променен апетит, парестезия, тремор, потискане на дишането, епилептиформни гърчове, неволеви мускулни контракции, абнормна координация, синкоп.

Ако препоръчаните дози се надвишат значително и едновременно се прилагат други централно действащи депресанти (вж. точка 4.5), може да се получи потискане на дишането.

Епилептиформни гърчове се появяват основно след след прилагане на високи дози трамадол или след едновременно лечение с лекарствени продукти, които могат да понижат гърчовия праг. (вж. точка 4.4 и 4.5).

Психични нарушения:

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): халюцинации, объркване, нарушен сън, тревожност и кошмари. Психични нежелани реакции могат да се появят след прилагане на трамадол, като варират индивидуално по интензитета и характер (в зависимост от личността и продължителността на лечението). Тук спадат промени в настроението (обикновено повишено, понякога дисфорично), промени в активността (обикновено потисната, понякога повишена) и промени в познавателния и сетивен капацитет (напр. поведение свързано с вземане на решения, нарушена перцепция). Може да се развие зависимост.

Очни нарушения:

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): замъглено виждане

Дихателни нарушения:

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): диспнея

Има съобщения за влошаване на астма, макар че няма установена със сигурност причинна връзка.

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести ($\geq 1/10$): гадене

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): запек, сухота в устата, повръщане

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): позиви за повръщане, стомашно-чревно дразнене (усещане за тежест в стомаха, подуване), диария

Нарушения на кожа и подкожна тъкан:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): изпотяване

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): кожни реакции (напр. пруритус, обрив, уртикария)

Костно-мускулни нарушения:

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): двигателна слабост

Жлъчно-чернодробни нарушения:

При малко изолирани случаи се съобщава за повишени стойности на чернодробните ензими във временна връзка с терапевтично прилаган трамадол.

Бъбречни и уринарни нарушения:

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): смущения в уринирането (трудно уриниране, дизурия и задръжка на урина)

Общи нарушения:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): умора

Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): алергични реакции (напр. задух, бронхоспазм, хрипове, ангионевротичен оток) и анафилаксия; симптоми на отнемане, подобни на тези наблюдавани при отказване от опиати, могат да се появят, като се изразяват в: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми. Други симптоми наблюдавани при прекратяване на лечението с трамадол са: пристъпи на паника, тежка тревожност, халюцинации, парестезии, ажитация и необичайни симптоми от страна на ЦНС.

4.9 Предозиране



Симптоми

По принцип при отравяне с трамадол следва да се очаква появата на симптоми, характерни при останалите централно действащи аналгетици (опиати). Те включват най-вече миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, нарушение на съзнанието до кома, гърчове и потискане на дишането до респираторен арест.

Лечение

Прилагат се общи мерки в условия на спешност. Поддържа се дихателна проходимост (аспирация!), поддържа се дишането и циркулацията в зависимост от симптомите. При интоксикация с орални форми, стомахът се изпразва като се предизвиква повръщане (пациент в съзнание) или стомашна промивка. Антидот за респираторната депресия е налоксон. При опити с животни налоксон не повлиява гърчовете. В такива случаи трябва да се прилага диазепам венозно.

Трамадол се елиминира минимално от серума при хемодиализа или хемофилтрация. Поради това лечението на остра интоксикация с Трамал с помощта само на хемодиализа или хемофилтрация не е подходящо за детоксификация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други опиати; АТС-код: N02 AX02.

Трамадол е централно действащ опиатен аналгетик. Той е неселективен чист агонист на μ , δ и κ опиатните рецептори с по-висок афинитет към μ рецептора. Други механизми, които допринасят за неговия аналгетичен ефект са потискане на невроналния обратен прием на норадреналин и повишено освобождаване на серотонин.

Трамадол има антитусивен ефект. За разлика от морфин, аналгетичните дози на трамадол в голям диапазон нямат потискащ дишането ефект. Освен това и чревният мотилитет се засяга в по-малка степен. Ефектите върху кардиоваскуларната система са с тенденция да бъдат слаби. Мощността на трамадол се отчита като 1/10 (една десета) до 1/6 (една шеста) от тази на морфина.

5.2 Фармакокинетични свойства

След мускулно приложение при хора, трамадол се абсорбира бързо и изцяло: средна върхова серумна концентрация (C_{max}) се достига след 45 минути, а бионаличността е почти 100%. При хора около 90% от трамадол се абсорбира след орално приложение (Трамал капсули). Полуживот на абсорбция – 0.38 ± 0.18 h.

Сравнението на зоната на серумна концентрация под кривата (AUC) след орално и венозно приложение показва бионаличност от $68 \pm 13\%$ за Трамал капсули. В сравнение с останалите опиатни аналгетици абсолютната бионаличност на Трамал капсули е изключително висока.

Върхови серумни концентрации се достигат около 2 h след прилагането на Трамал капсули.

Фармакокинетиката на орални капки не се отличава значително от тази на Трамал капсули по отношение размера на бионаличността, определяна с AUC. Има разлика от 10% в C_{max} между оралните Трамал капсули и Трамал таблетки. Времето за постигане на C_{max} е 1 час при Трамал орални капки и 2.2 часа при Трамал капсули, което отразява бързата абсорбция на оралните течни форми.

Трамадол има висок тъканен афинитет ($V_{d,b} = 203 \pm 40$ l). Отношението на плазменото протеиново свързване е около 20%.

Трамадол преминава през кръвно-мозъчната и плацентарна бариери. Много малки количества от съединението и неговото O-дезметил производно се откриват в кърмата (съответно 0.1% и 0.02% от приложената доза).

Потискането на един или и двата изоензима CYP3A4 и CYP2D6 участващи в биотрансформацията на трамадол може да повлияе на нивото на плазмената концентрация на трамадол или неговия активен метаболит. Досега няма съобщения за клинично значими взаимодействия.

Трамадол и неговите метаболити се екскретират почти напълно през бъбреците. Кумулативната уринарна екскреция е 90% от общата радиоактивност на приложената доза. Времето на полуживот $t_{1/2,B}$ е приблизително 6 h, независимо от начина на приложение. При пациенти на възраст над 75 години то може да бъде удължено с фактор приблизително 1.4. При пациенти с цироза на черния дроб е установено време на полуживот 13.3 ± 4.9 h (трамадол) и 18.5 ± 9.4 h (О-дезметилтрамадол), в екстремни случаи са установени, съответно 22.3 h и 36 h. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 5 ml/min) стойностите са съответно 11 ± 3.2 h и 16.9 ± 3 h, в екстремни случаи съответно 19.5 h и 43.2 h.

При хора трамадол се метаболизира основно чрез N- и O-деметиране и конюгация на O-деметираните продукти с глюкоронова киселина. Само O-дезметилтрамадол е фармакологично активен. Има значителни вътреиндивидуални количествени разлики между останалите метаболити. Досега в урината са открити единадесет метаболита. Опитите с животни показват, че O-дезметилтрамадол е по-мошен от основното съединение с фактор равен на 2-4. Времето му на полуживот $t_{1/2,B}$ (6 здрави доброволци) е 7.9 h (диапазон 5.4 - 9.6 h), т.е. по същество като при трамадол.

Трамадол има линеен фармакокинетичен профил в рамките на терапевтичната доза.

Връзката между серумните концентрации и аналгетичния ефект е доза-зависима, но в отделните случаи варира значително. Обикновено серумна концентрация от 100-300 ng/ml е ефективна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При многократно орално и парентерално приложение на трамадол в продължение на 6-26 седмици при плъхове и кучета и орално приложение 12 месеца на кучета хематологичните, клинично-химичните и хистологични проучвания не показват наличие на свързани със съединението промени. Проявите от страна на централната нервна система се наблюдават единствено след високи дози, значително над терапевтичния диапазон и се изразяват в: безпокойство, саливация, конвулсии и намалено телесно тегло. Плъхове и кучета понасят орални дози от съответно 20 mg/kg и 10 mg/kg телесно тегло, а при кучета прилагането на ректални дози от 20 mg/kg телесно тегло не води до появата на никакви реакции.

При плъхове трамадол в доза 50 mg/kg/ден нагоре причинява появата на токсични ефекти при майките и повишена неонатална смъртност. При поколенията забавянето се наблюдава под формата на смутена осификация и забавено отваряне на влагалището и очите. Мъжкият фертилитет не се засяга. След по-високи дози (от 50 mg/kg/ден нагоре) женските индивиди имат намалена честота на забременяване. При зайци има токсични ефекти при женските след дози от 125 mg/kg нагоре и скелетни аномалии в новородените.

При някои системи за изследвания ин витро има данни за мутагенни ефекти. Проучванията ин vivo не показват такива ефекти. Според натрупаните за момента познания, трамадол може да се класифицира като немутагенен.

Проучванията на туморогенния потенциал на трамадолов хидрохлорид са при плъхове и мишки. Проучването при плъхове не показва данни за свързано със съединението увеличение в честотата на туморите. При проучванията върху мишки има повишена честота на чернодробноклетъчните аденоми при мъжки индивиди (доза-зависимо, незначимо повишение от 15 mg/kg нагоре) и повишена честота на белодробните тумори при женски индивиди при всички дозови групи (значимо, но не доза-зависимо).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трамал, 50 mg, капсули

Капсула прах: микрокристална целулоза, натриев нишесте гликолат, магнезиев стеарат, колоиден безводен силиций.

Обвивка на капсулата: желатин, жълт железен оксид (E172), индиго кармин (E132), титанов диоксид (E171), натриев лаурил сулфат, капсугел мастило 1007 черно.



6.2 Несъвместимости

Не са представени.

6.3 Срок на годност

Трамал, 50 mg, капсули
Климатични зони I-IV: 60 месеца

Да не се използва след срока на годност, отпечатан върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма

6.5 Данни за опаковката

Опаковки по 10, 20, 30, 50 броя

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Германия
Адрес: Grünenthal GmbH, 52099 Aachen, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ П-6692/20.01.2003 г

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

20.01.2003 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2007
(Версия 11.0)

