

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ	11-3490, 13.11.08
21/29.07.08	

Кратка характеристика на продукта

Трамадол STADA® 50 mg/ml инжекционен разтвор

Tramadol STADA® 50 mg/ml solution for injection

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трамадол STADA® 50 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 50 mg трамадолов хидрохлорид (tramadol hydrochloride).

1 ампула от 2 ml инжекционен разтвор съдържа 100 mg трамадолов хидрохлорид.

За пълния списък с помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветна ампула изработена от боросиликатно стъкло (I хидролитичен клас), съдържаща бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на средно силни до силни болки.

4.2 Дозировка и метод на приложение

Както при другите обезболяващи лекарства, дозировката трябва да бъде съобразена със силата на болката и индивидуалната чувствителност на пациента към болки. Средната продължителност на действие е 4 до 8 часа, в зависимост от силата на болката.

Лечението с трамадол трябва да става краткосрочно и на периоди, тъй като е възможно да възникне зависимост. При приложение трябва да бъдат оценени възможните ползи по отношение на рисковете при едно продължително лечение (виж: 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и т. 4.8 Нежелани реакции).

Дневната доза от 400 mg трамадолов хидрохлорид не трябва да бъде превишавана.

Възрастни и деца над 12 години

Обичайната еднократна доза е 50-100 mg (1-2 ml Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор) 3-4 пъти дневно, на всеки 4-6 часа при базисно



интравенозно (2-3 минути) или интрамускулно инжектиране или с разтвор за вливане. Ако болката не бъде облекчена, дозировката трябва да се увеличи.

Пациенти в напреднала възраст

Пациенти в напреднала възраст под 75 години, с нормална с нормална за възрастта им чернодробна или бъбречна недостатъчност обикновено не се нуждаят от корекция на дозата. При пациенти над 75 години, елиминирането на трамадол може да бъде забавено и може да се наложи интервалът между приемите да се увеличи индивидуално.

Пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност

При такива пациенти елиминирането на трамадол може да бъде забавено. Когато се прилага еднократна доза за облекчаване на остра болка не е необходимо адаптиране на дозировката. Трамадолът е противопоказан при пациенти с остра чернодробна и бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min). Трябва да се обмисли удължаване на интервала между приемите при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min.

Диализа:

Тъй като трамадолът се елиминира много бавно, единствено посредством хемодиализа или хемофилтрация, обикновено не е необходимо постдиализно приложение за поддържане на аналгезията.

Деца от 1 до 12 години

Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор се инжектира интравенозно, интрамускулно или подкожно.

Интравенозно, интрамускулно приложение:

Началната доза при деца е 1-2 mg/kg телесна маса парентерално. Тази дозировка може да бъде повторена при необходимост докато се достигне максимална дозировка от 6 mg/kg дневно. Интравенозното приложение става чрез бавно инжектиране (скоростта на инжектиране не трябва да превишава 1 mg/kg за 3 минути).

Интравенозно вливане:

Интравенозно вливане на 0.2 mg/kg/h – 0.6 mg/kg/h трамадолов хидрохлорид с адаптиране на дозировката последвано от болусно интравенозно инжектиране на 0.5-1.5 mg/kg телесна маса. Максималната дневна доза е 6 mg/kg.

Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор се разрежда с вода за инжекции. Дадената по-долу таблица показва крайните концентрации (1 ml Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор съдържа 50 mg трамадолов хидрохлорид):



2 ml + 2 ml	25.0 mg/ml
2 ml + 4 ml	16.7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12.5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10.0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8.3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7.1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6.3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5.6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5.0 mg/ml

Пример: За да приложите доза от 1.5 mg трамадолов хидрохлорид на kg телесна маса за 45-килограмово дете, трябва да използвате 67.5 mg трамадолов хидрохлорид. Затова 2 ml Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор се разрежда с 4 ml вода за инжекции, за да получите концентрация от 16.7 mg/ml трамадолов хидрохлорид. След това 4 ml от получения разтвор се прилагат за доза от приблизително 67 mg трамадолов хидрохлорид.

Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор се инжектира интравенозно, интрамускулно или подкожно. Интравенозното прилагане става бавно в количество от 1 ml Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор (еквивалентен на 50 mg трамадолов хидрохлорид) за минута.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трамадолов хидрохлорид или към някоя от другите съставки на продукта;
- Тежки отравяния с алкохол, сънотворни средства, болкоуспокояващи, опиоиди или други психоактивни лекарства;
- Трамадол не трябва да се прилага на пациенти приемащи MAO-инхибитори или приемали такива през последните две седмици преди започване на лечението;
- Трамадол не трябва да се използва като заместител в схема за отказване от опиати;
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предупреждения

При прием на терапевтични дози е съобщавано за симптоми, характерни за периода на отказване от опиати с честота 1 на 8 000 лекувани пациента. Трамадолът може да предизвика психична и физична зависимост (виж т.4.8 Нежелани реакции). Има чести съобщения за зависимост и злоупотреба, затова клиничната необходимост от продължително лечение с аналгетици трябва да бъде редовно преоценявана.



При пациенти с лекарствена зависимост и тенденция към злоупотреба с лекарства, лечението трябва да е краткотрайно и да става под непосредствен медицински контрол.

Трамадолът е неподходящ като заместител в схеми за отказване от опиати. Въпреки че е опиоиден агонист, трамадолът не може да подтисне симптомите, характерни за периода на отказване от морфин.

Предпазни мерки

Има съобщения за гърчове при прием на терапевтични дози, като риска може да се увеличи при прием на дози надвишаващи обичайната препоръчителна дневна доза (400 mg трамаолов хидрохлорид). Пациенти с епилепсия или склонност към гърчове трябва да бъдат лекувани с трамаолов хидрохлорид само в изключителни случаи. Рискът от гърчове може да нарастне при пациенти приемащи едновременно трамаолов хидрохлорид и лекарства, които могат да предизвикат гърчове или да снижат гърчовия праг (виж т.4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти или други форми на взаимодействие).

Трамадолът трябва да се прилага с внимание при пациенти с травми на главата, с повишено вътречерепно налягане, и такива със склонност към гърчове или в шок. Трябва да се обърне внимание при лечение на пациенти с респираторна депресия или приемащи ЦНС депресанти, тъй като в този случай не може да бъде изключена възможността от респираторна депресия. При прием на терапевтични дози рядко е съобщавано за респираторна депресия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти или други форми на взаимодействие

Трамадолът не трябва да се комбинира с MAO-инхибитори (виж т.4.3 Противопоказания).

Едновременната употреба на трамаолов хидрохлорид с алкохол или други лекарства, подтискащи функциите на мозъка, може да засили ЦНС ефектите (виж т.4.8 Нежелани реакции).

Едновременното приемане с карбамазепин (антиепилептик с ензим-индуциращ ефект) значително понижава серумните концентрации на трамаолов хидрохлорид, намалява аналгетичната му активност и продължителността му на действие.

Едновременната употреба с циметидин е свързана с леко забавяне на елиминирането на трамаолов хидрохлорид, като това не оказва влияние върху неговата ефективност.

Комбинирането на агонисти/антагонисти (други обезболяващи като бупренофин, налбуфин, пентазоцин) и трамаолов хидрохлорид не е препоръчително, тъй като аналгетичния ефект на чистия антагонист теоретично може да бъде намален при тези обстоятелства.

Едновременната употреба на трамаолов хидрохлорид със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (флуоксетин, флувоксамин), трициклични антидепресанти, антипсихотици (всички лекарства за лечение на психични разстройства) и лекарства, които могат да предизвикат гърчове или да снижат прага им може да предизвика гърчове както и да повиши риска от



появата им (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба т 5.2 Фармакокинетични свойства).

Трябва да се обърне внимание при едновременно лечение с трамадол хидрохлорид и лекарства, които намаляват способността на кръвта да се съсирва (кумаринови производни, напр. варфарин) поради съобщения за повишаване на INR и поява на екхимози при някои пациенти. Механизмът на това взаимодействие е неизяснен.

Има съобщения за изолирани случаи на серотонинов синдром свързан с терапевтичната употреба на трамадол хидрохлорид в комбинация с други серотонергични лекарства като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs). Серотининовият синдром се проявява чрез синдроми като объркване, безпокойство, фебрилитет, потене, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария. Преустановяването на приема на серотонергичен агент води до краткотрайно подобрене.

Обезболяващият ефект на трамадол хидрохлорид се дължи отчасти на обратното захващане на норепинефрин и увеличаването на освобождаването на серотонин (5-НТ). При изследвания на пре- или постоперативно приложение на антиеметик 5-НТ3 антагонист ондансетрон се наблюдава увеличаване на необходимостта от трамадол хидрохлорид при пациенти с постоперативна болка.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни и добре контролирани проучвания за приложението на трамадол при бременни жени. Проучвания при бременни плъхове и зайци, при които майката е приемала токсични дози показват влияние върху развитието на органите на плода, осификация и неонатална смъртност. Тератогенен ефект не е наблюдаван. Ето защо, трамадол трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка на потенциалните ползи по отношение възможния риск за плода.

Ако по време на бременността се налага аналгетична терапия с опиоиди, прилагането на трамадол трябва да бъде ограничено посредством единични дози. Системното му прилагане през целия период на бременността трябва да бъде избягвано, тъй като той преминава през плацентарната бариера и новороденото може да развие симптоми на абстиненция като следствие от привикване.

Приеманият преди и по време на раждането трамадол не влияе върху контракциите на матката. При новородените той може да доведе до промени в честотата на дишане, които обикновено са незначими.

Кърмене

По време на кърмене много малко количество трамадол и неговите метаболити (около 0.1% от една интравенозна доза) се екскретира с кърмата. Поради това трамадол не трябва да се употребява по време на кърмене. При еднократно прилагане обаче, обикновено не се налага прекъсване на кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Трамадол може да предизвика сънливост, която може да бъде засилена при употребата на алкохол или други ЦНС депресанти. При такива прояви пациентът не трябва да шофира и да работи с машини.

4.8 Нежелани реакции

Най-често е съобщавано за странични реакции като гадене и световъртеж, при повече от 10% от пациентите.

Стомашно-чревни нарушения

Много често (> 10%): гадене.

Чести (1-10%): повръщане, запек, сухост в устата.

Нечести (< 1%): гадене, стомашно-чревни смущения (чувство на напрегнатост, подуване).

Редки (< 0.1%): промени в апетита.

Сърдечно-съдови нарушения

Нечести (< 1%): нарушения в сърдечно-съдовата регулация (палпитации, тахикардия, постурална хипотония или кардиоваскуларен колапс). Тези нежелани реакции могат да настъпят по-специално при интравенозно приложение и при пациенти, подложени на тежки физически натоварвания.

Редки (< 0.1%): брадикардия, повишаване на кръвното налягане.

Нарушения на нервната система

Много чести (> 10%): световъртеж.

Чести (1-10%): главоболие и замаяване.

Редки (< 0.1%): респираторна депресия. Тя може да настъпи, ако предписаната доза бъде значително превишена и в случай на прием по време на лечението на други депресанти на ЦНС (виж т.4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти или други форми на взаимодействие). Епилептиформни припадъци настъпват главно след употреба на високи дози трамадол или при едновременно приложение на лекарства, които предизвикват гърчове или понижават прага на гърчовете (напр. антидепресанти или антипсихотици, виж т.4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти или други форми на взаимодействие).

Парестезии, тремор, промяна в апетита.

Психични нарушения

Редки (< 0.1%): след прилагане на трамадол могат да настъпят различни психични нарушения, които се различават по сила и вид, в зависимост от индивидуалните особености и продължителността на приложение. Тези нежелани реакции включват промени в настроението (по-често приповдигнато настроение, но понякога и дисфория), промени в активността (по-често намаляване, но в редки случаи и засилване) и промени в познавателните и сетивни функции (нарушение във възприятията, затруднение при вземане на решения), халюцинации, объркване, неспокоен сън и кошмари.



Много редки (< 0.01%): може да се развие зависимост, като абстинентните симптоми са подобни на тези с опиоиди: възбуда, безпокойство, нервност, смущения в съня, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми.

Нарушения на очите

Редки (< 0.1%): замъглено виждане.

Респираторни нарушения

Съобщено е за влошаване на астма, макар че причинна връзка не е била установена.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести (1-10%): потене.

Нечести (< 1%): кожни реакции (напр. пруритус, обрив, уртикария).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки (< 0.1%): моторна слабост.

Хепато-билиарни (черен дроб и жлъчка) нарушения

При няколко изолирани случая е съобщавано за преходно повишаване на нивата на чернодробните ензими във връзка с лечението с трамадол.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки (< 0.1%): затруднено уриниране и задържане на урина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки (< 0.1%): алергични реакции (напр. задух, бронхоспазъм, хрипове, болезнен оток на кожата и лигавицата) и анафилактичен шок.

4.9 Предозиране

Като цяло предозирането с трамадол е възможно да предизвика симптоми, подобни на тези при другите централно действащи аналгетици (опиоиди). Тези симптоми включват миоза, повръщане, циркулаторен колапс, нарушения на съзнанието до кома, гърчове и потискане на дишането до респираторна депресия. В случай на предозиране да се следват общите правила за мерките при спешни случаи за поддържане на свободни дихателни пътища на пациента (аспирация) и подпомагане на дихателната функция и кръвообращението в зависимост от симптомите. Налоксонът се използва успешно като антидот при потискане на дишането. За контролиране на гърчовете се прилага диазепам. Трамадол се диализира слабо. Ето защо лечение на остра интоксикация с трамадол единствено чрез хемодиализа или хемофилтрация е недостатъчно за детоксификация. Трябва да се евакуира стомашното съдържимо чрез предизвикване на повръщане (при пациенти, които са в съзнание) или посредством стомашна промивка. Евакуацията на стомашното съдържимо е необходимо, за да се елиминира неабсорбираното лекарство, особено в случаите на лекарствена форма с изменено освобождаване.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакологични свойства

Фармакотерапевтична група: опиоидни аналгетици.

АТС код: N02AX02

Трамадолът е централно действащ аналгетик. Той е неселективен чист агонист на μ , δ и κ опиатните рецептори с по-голям афинитет към μ рецепторите. Други механизми, допринасящи за неговия аналгетичен ефект са инхибиране на обратното захващане на норадреналина в невроните и засилване на освобождаването на 5HT.

Фармакокинетични свойства

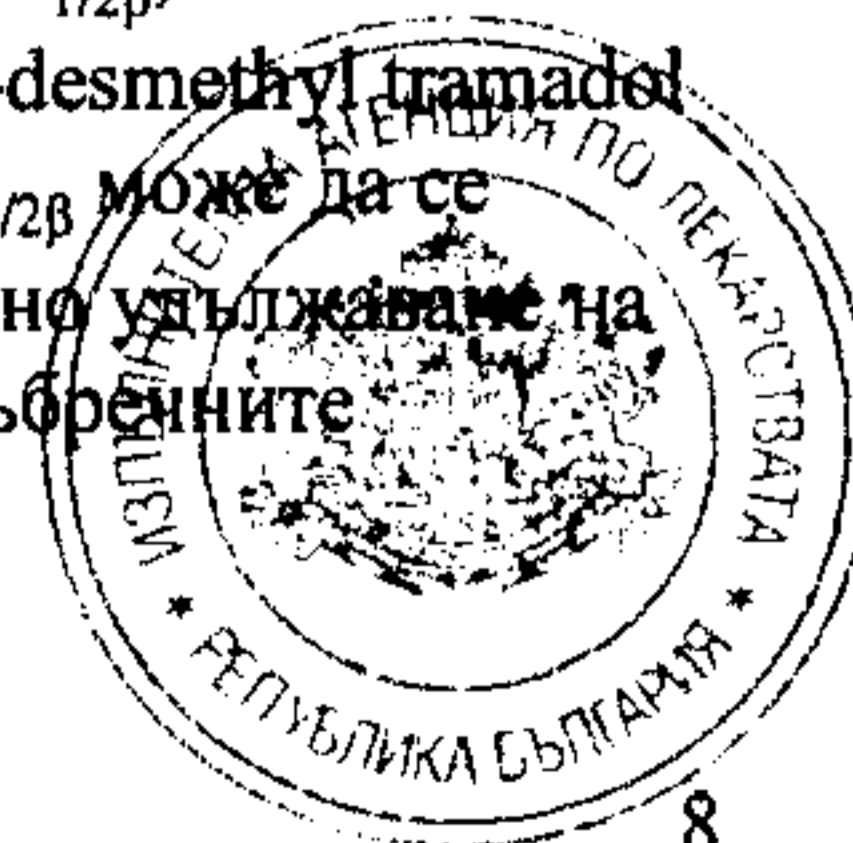
Абсорбция: след прилагане на единична доза, трамадолът се абсорбира почти напълно и абсолютната бионаличност е около 70%. Разликата между абсорбираното количество и наличното непроменено лекарство най-вероятно се дължи на ниския first-pass метаболизъм, който не надвишава 30% след перорален прием.

Разпределение: данните говорят за ефективно разпределение и проявен голям афинитет към свързване с тъканите, с оглед на нивата на обема на разпределение, които надхвърлят нивото на телесния обем. Нивата на свързване със серумните протеини са 4%-20%.

Биотрансформация: изглежда, че чернодробният ензим CYP2D6 е отговорен на първо място за формацията O-desmethyl-tramadol, докато формацията N-desmethyl-tramadol се катализира чрез CYP2D6 и CYP3A4. Възможно е конюгиране на O-деметираните продукти с глюкуроновата киселина. Само O-десметилираният трамадол е фармакологично активен. Приблизително 5-10% от бялата раса имат бавен метаболизъм и намалена активност на ензима CYP2D6. Серумните концентрации на трамадол са по-високи при хората с по-бавен метаболизъм, отколкото при тези с по-бърз, докато концентрациите на O-desmethyltramadol са по-ниски.

Инхибирането на един или и на двата вида изоензима CYP3A4 (напр. кетоконазол, еритромицин) и CYP2D6 (напр. флуоксетин, пароксетин, хинидин, ритонавир) участващи в биотрансформацията на трамадол може да повлияе на плазмените концентрации на трамадол и неговите активни метаболити. Същото важи и за ензимните индуктори (напр. рифампицин, фенитоин). Досега не е съобщавано за взаимодействия с клинично значение.

Елиминиране: Трамадолът и неговите метаболити се елиминират почти изцяло чрез бъбреците. Кумулативната уринарна екскреция съставлява 90% от общата радиоактивност на приложената доза. Времето на полуживот $t_{1/2\beta}$, независимо от начина на приложение, е около 6 часа. Полуживотът на O-desmethyl tramadol е сравним с този на трамадол. При пациенти над 75 години $t_{1/2\beta}$ може да се удължи около 1.4 пъти. Трябва да се очаква едно несъществено удължаване на времето на полуживот при нарушения на чернодробните и бъбречните



функции. При пациенти с тежки органични нарушения (напр. цироза, креатининов клирънс < 5 ml/min) времето на полуживот се удължава 2-3 пъти.

Линейност/Нелинейност: Трамадолът показва линеен фармакокинетичен профил в областта на терапевтично дозиране. Зависимостта между серумната концентрация и аналгетичния ефект е дозозависима, но показва големи различия в изолирани случаи. Серумна концентрация от 100-300 ng/ml е обикновено ефективна.

Предклинични данни за безопасност

In vitro и in vivo изпитванията, сочат, че трамадолът не е генотоксичен при хора. При проведени изследвания за канцерогенност при мишки е наблюдавано увеличена честота на образуване на тумори (белодробни и чернодробни). При същите изследвания с плъхове такова увеличение не е било наблюдавано. Това предполага, че няма риск за приложение при хора. При изследвания с плъхове не е наблюдавано влияние върху фертилността и репродуктивността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат

Вода за инжекции

6.2 Физикохимични несъвместимости

Може да настъпи преципитация, ако инжекционен разтвор съдържащ трамадол се смеси в една и съща спринцовка с диазепам, диклофенак натрий, индометацин, мидазолам, пироксикам, фенилбутазон, флунитразепам, глицеринтринитрат.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Безцветни ампули, от неутрално боросиликатно (I хидролитичен клас) стъкло. Опаковки по 5, 10 и 20 ампули съдържащи 2 ml инжекционен разтвор.

6.6 Специални, предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор е предназначен за еднократна употреба и неизползваното количество от разтвора трябва да бъде изхвърлено след употребата му.

Ако външния вид на ампулата Трамадол STADA® 100 mg инжекционен разтвор е нарушен или увреден, тя не трябва да се използва, а трябва да се изхвърли.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

Tel.: 00 49 6101 603 0

Fax: 00 49 6101 603 259

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9600289

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

26.11.1996

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2008

