

4

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	И-5160, 08.06.09
Одобрено:	36/28.07.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRAMALGIN® 50 mg capsules, hard
ТРАМАЛГИН® 50 mg капсули, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа активно вещество трамадолов хидрохлорид (tramadol hydrochloride) 50mg.

За пълният списък на помощните вещества виж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Трамалгин се прилага за овладяване на умерена до силна болка с различен произход.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца над 16 години

Препоръчвана еднократна доза 50 – 100 mg на всеки 4-6 часа. При по-интензивни болки при онкологични заболявания и след хирургични интервенции, лекарственият продукт може да се прилага в по-висока доза. Максимална дневна доза - 400 mg.

Препоръчва се лечението да започне с ниска доза, която да се увеличава постепенно на всеки 3 дни с 50 mg, докато се определи индивидуалната ефективна доза.

Пациенти с чернодробна цироза: препоръчвана доза 50 mg на всеки 12 часа.

Пациенти с бъбречни нарушения: при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min дозовият интервал се увеличава до 12 часа с максимална дневна доза 200 mg.

Пациенти на хемодиализа - получават обичайната си доза в деня за диализа (само 7% от приложената доза се отстранява чрез хемодиализа).

Възрастни под 75 години с клинично неизразена чернодробна или бъбречна недостатъчност – препоръчва се оценка на бъбречната, чернодробна и сърдечна функция, както и придружаващите заболявания и прилагано лечение, и на базата на това се определя дневната доза. Препоръчва се лечението да започне с по-ниски дози.

Възрастни над 75 години – при необходимост дозовите интервали трябва да бъдат удължени, в съответствие с нуждата на пациента, тъй като елиминирането на продукта се удължава. Препоръчваната максимална доза не трябва да надвишава 300 mg.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към трамадол или към някоя от съставките на продукта, или към други опиоидни лекарства.

- Остра интоксикация с алкохол, хипнотици, централно действащи аналегетици или други ЦНС депресанти.



- Лечение или предхождащ (14 дневен) прием на МАО-инхибитори.
- Тежка бъбречна и/или чернодробна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml./min.)

4. 4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Следните заболявания и групи пациенти трябва да бъдат взети пред вид при започване на лечение с този продукт, тъй като може да бъде повишен риска за пациента или да се влоши съществуващото заболяване:

- пациенти с нарушено съзнание от неясен произход, травми в областта на главата, шок, повишено вътречерепно налягане, дихателна депресия, особено с централен произход;
- пациенти с известна чувствителност към опиати;
- болни с епилепсия или склонност към гърчове. Използването на по-високи дози от препоръчаните, води до много висок риск от развитие на гърчове, както и в случаите на едновременно приемане с препарати, намаляващи гърчовия праг;
- пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания;
- пациенти с тенденция към злоупотреба с лекарства или опати. Притежава известен потенциал за създаване на зависимост, като при продължителна употреба може да се развие толеранс, физическа и психична зависимост.

Трамадол е неподходящ заместител при пациенти с наркотична зависимост, тъй като не може да потисне симптомите на отнемане при лечение на морфинова зависимост.

Спирането на лечението след продължителна употреба на Трамалгин® трябва да става чрез постепенно намаляване на дозата. В противен случай съществува, макар и рядко, риск от поява на някои нежелани реакции, които са израз на привикване към лекарството. В тези случаи най-често могат да се наблюдават: нервност, безпокойство или раздразнителност; сърцебиене, повишаване на кръвното налягане; болки по тялото, усилено изпотяване; потискане на апетита, гадене или повръщане, диария; безсъние; треперене; настръхване на кожата и рядко халюцинации. Пациенти, които до неотдавна са приемали значително количество опиоиди може да проявят подобни на по-горе посочените симптоми.

4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

Индуктори на трамадол-метаболизиращата ензимна система, свързана с CYP2D6, са рифампицин, дексаметазон и карбамазепин, които от своя страна могат да предизвикат при едновременно приложение с трамадол отслабване на неговото аналгетично действие.

Някои антидепресанти (флуоксетин, сертралин, пароксетин), антиаритмици (амиодарон, хинидин), H₂-блокери (циметидин, ранитидин), H₁-блокери (chlorpheniramine, hydroxyzine, promethazine), целекоксиб, кокаин, които от своя страна представляват инхибитори на тази ензимна система, могат да доведат до кумулиране на лекарството, поява на нежелани ефекти и лекарствена токсичност.

Средства намаляващия гърчовия праг (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин, трициклични антидепресанти, невролептици) усилват способността на трамадол, приложен във високи дози да предизвиква гърчове.

Възможно е развитие на серотонинов синдром при едновременно приложение с други серотонинергични средства, като антидепресанти от типа SSRI.

При едновременно приложение с кумарин и негови производни са наблюдавани случаи на повишаване на INR и развитие на екхимози.



Рядко се срещат случаи на дигоксинова интоксикация при съвместна употреба с трамадол.

Продуктът трябва да се прилага с внимание и в намалени дози при пациенти, получаващи ЦНС-депресанти /алкохол, опиоиди, анестетици, фенотиазинови производни, транквилизатори или седативни хипнотици/.

4. 6. Бременност и кърмене

Продуктът не се прилага по време на бременност и кърмене, тъй като няма данни от контролирани клинични проучвания за ефективността и безопасността на трамадол при хора. Установено е, че трамадол преминава през плацентарната бариера. Прилаган в много високи дози при животни оказва негативно влияние върху развитието на органите, забавя осификацията и предизвиква неонатална смъртност. Експерименталните данни при животни показват, че хроничното прилагане на трамадол по време на бременност може да доведе до физическа зависимост и синдром на отнемане у новороденото. В майчиното мляко се секретира 0,1% от дозата, приета от майката.

4. 7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трамалгин може да предизвика нарушения в психическото или физическо състояние на пациента, които да повлияят негативно способността за шофиране и работа с машини. Препоръчва се по време на лечение с продукта да се избягва шофиране и работа, изискваща повишено внимание и бързи реакции.

4. 8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), включително единични съобщения.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: сухота в устата, повръщане, констипация.

Нечести: подуване, чувство на натиск в областта на стомаха.

Нарушения на нервната система

Много чести: виене на свят;

Чести: главоболие, замайване;

Много редки: промени в апетита, парестезия, тремор, респираторна депресия, епилептични гърчове (наблюдават се обикновено при лечение с много високи дози или при едновременно лечение с продукти, които понижават гърчовия праг).

Сърдечни нарушения,

Нечести: палпитации, тахикардия.

Редки: брадикардия.

Съдови нарушения

Нечести: хипотония и сърдечно-съдов колапс.

Редки: повишено артериално налягане.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: потене, синдром на отнемане.



Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан

Нечести: двигателна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: смущения в микцията.

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: пруритус, обриви, уртикария.

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност ангионевротичен оток, анафилаксия, диспнея, бронхоспазм, влошаване на съществуваща астма.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: повишаване стойността на чернодробните ензими.

Психични нарушения

Много редки: халюцинации, объркваност, нарушения на съня и поява на кошмари, промени в настроението (от приповдигнато до дисфория), променена активност, промени в когнитивния и сензитивен капацитет, поява на зависимост.

4.9. Предозиране

Симптомите включват респираторна депресия, гърчове, неспокойствие, атаксия, миоза, хипотензия, брадикардия и потискане мотилитета на червата.

Лечението на интоксикацията е комплексно. Първите мероприятия са насочени към елиминиране на нерезорбираното количество чрез стомашна промивка, активен въглен, солеви очистителни. Прилагат се общи поддържащи жизнените функции процедури, изкуствено дишане. Като специфичен антидот се използва налоксон, но трябва да се има предвид опасността от поява на гърчове при неговото приложение. При поява на такива се назначават бензодиазепини. Хемодиализата не се очаква да бъде ефикасна, тъй като при нея се отстраняват по-малко от 7% от приложената доза в продължение на 4-часова диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: опиоидни аналгетици.

АТС код: N02AX02.

Трамадол хидрохлорид е синтетично централно действащо аналгетично лекарствено вещество. Установени са два основни пътя, по които той реализира своето действие: свързване на активното вещество и M1-метаболита основно с опиоидните μ -рецептори и слабо потискане на обратното захващане на норадреналина и серотонина. Синергизмът на тези механизми обяснява относително добрия аналгетичен ефект на трамадол и в същото време минималната наличност на неговите "опиоидни" нежелани ефекти, като развитие на толерантност, зависимост, потискане на дишането, обстипация.

Антиноцицептивният ефект на трамадол и аналгетичната му активност се антагонизират само в известна степен от опиоидния антагонист налоксон, което предполага и неопиоидни компоненти в механизма на действие. Този факт се обяснява с



откриването на моноаминергичните ефекти на трамадол хидрохлорид, на които се дължи потискането на обратното поемане в синаптичното пространство на норадреналин и серотонин, като по този начин нараства аналгетичната му активност, поради блокиране на ноцицептивните импулси на спинално ниво.

5. 2. Фармакокинетични свойства

Трамадол има бърза резорбция при прилагане в доза от 100 mg на здрави доброволци. Средната абсолютна бионаличност на трамадол е $\approx 68\%$ и се повишава до $>90\%$ при многократни дози и при интрамускулно приложение. Нарастващата бионаличност на лекарството при многократно приложение може да се дължи на наситен first-pass хепатален метаболизъм. Абсолютната бионаличност на трамадол след перорален прием на 100 mg е $\sim 75\%$ (73% за мъже и 79% за жени). Средната абсолютна бионаличност на трамадол нараства с възрастта.

При здрави доброволци, приели еднократна орална доза от 100 mg трамадол, максималната плазмена концентрация ($C_{\max}$) е 308 $\mu\text{g/L}$, достигната за 1.6 часа ($t_{\max}$). Афинитетът на трамадол към тъканите е висок, с обем на разпределение след парентерално прилагане $\sim 260 \text{ L}$. Трамадол се свързва 20% с плазмените протеини, но това не е определящо за терапевтичните граници на дозата.

Преминава плацентарната бариера с умбиликална венозна серумна концентрация, равняваща се на 80% от майчината концентрация. В рамките на 16 часа след прием, ниски концентрации (0.1%) на рацемичния трамадол и неговия M1 метаболит могат да бъдат открити в майчиното мляко.

Метаболизмът на трамадол се осъществява в черния дроб. Главните метаболитни пътища са N- и O-деметиране и глюкоро- или сулфоконюгация в черния дроб. Екстензивният first-pass чернодробен метаболизъм протича по два пътя, включващи изоензимите CYP3A и CYP2D6, отговарящи за метаболизма на трамадол.

Терминалният плазмен полуживот ($t_{1/2\beta}$) на трамадол след единична орална доза от 100 mg е ~ 5.5 часа. За активния метаболит M1 $t_{1/2\beta}$ след доза от 100 mg е съответно 6.7 часа. При бъбречна или чернодробна недостатъчност $t_{1/2}$ се увеличава двукратно.

Приблизително 10 до 30% от изходните нива на трамадол се екскретират неметаболизирани в урината. Трамадол и метаболитите му се екскретират основно през бъбреците (90%) и последваща елиминация от 10% чрез фецеса.

5. 3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност след еднократно приложение

Острата токсичност (LD_{50}) на трамадол за плъхове и мишки след орален прием е приблизително 300-350 mg/kg/т. м., а след интравенозно приложение - от 50 до 100 mg/kg/телесна маса.

Токсичност след многократно приложение

Хроничната токсичност е изследвана при прием на трамадол за период от 6 до 52 седмици на кучета и плъхове чрез четири пътя на въвеждане. Не са установени статистически значими отклонения в проследяваните биохимични, хематологични и патоморфологични параметри. Няма данни за клиничко-лабораторни изменения или морфологични лезии при невропатологични изследвания.

Ембриотоксичност и тератогенност

Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху фертилитета при мъжки плъхове.



третиран перорално с доза 50 mg/kg т.м. и женски плъхове, третиран перорално с трамадол в доза 75 mg/kg т.м.

Трамадол показва ембриотоксично действие, водейки до забавяне на осификацията и фетотоксичен ефект при мишки, плъхове и зайци, прилаган в дози надвишаващи 3-15 пъти, тези използвани в хуманната медицина (120, 25, 75 mg/kg т.м. и по-високи, съответно при мишки, плъхове и зайци), без обаче при тези дозови нива да показва тератогенно действие. Няма данни за увреждане на плода, при използване на дози, които не са токсични за майката.

Мутагенност, канцерогенност

Тестовите за мутагенност не показват генотоксичен риск при мъже. Няма данни за зависимости от субстанцията токсични, карциногенни и репродуктивни изменения. Изследванията за мутагенност (микронуклеусен тест) не показват доза или време-зависими изменения.

Данните от изследвания за канцерогенност не показват риск за човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Целулоза, микрокристална,
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Силициев диоксид, колоиден безводен,
Магнезиев стеарат

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

2 години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо и защитено от светлина място при температура под 25°C.
Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковката

Капсули по 50 mg по 20 броя. Два блистера по 10 капсули в кутия.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Унифарм АД
София 1797, ул. "Тр. Станоев" 3

8. НОМЕР В РЕГИСТЪРА

20030660

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

17.10.2003

10. ДАТА НА /ЧАСТИЧНА/ АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Май, 2009 год.

