

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tramadol retard prolonged release tablets 100 mg  
Tramadol retard prolonged release tablets 150 mg  
Tramadol retard prolonged release tablets 200 mg

11-2945 / 11-2946	
05.08.03	
639 / 27-05-03	<i>Manf</i>

Трамадол ретард - таблетки с удължено освобождаване 100 mg  
Трамадол ретард - таблетки с удължено освобождаване 150 mg  
Трамадол ретард - таблетки с удължено освобождаване 200 mg

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 100 mg tramadol hydrochloride.  
1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 150 mg tramadol hydrochloride.  
1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 200 mg tramadol hydrochloride.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

таблетки с удължено освобождаване 100 mg: бели, овални, биконвексни с филмово покритие  
таблетки с удължено освобождаване 150 mg: светлооранжево-кафяви, овални, биконвексни с филмово покритие  
таблетки с удължено освобождаване 200 mg: оранжево-кафяви, овални, биконвексни с филмово покритие

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Умерено силна и силна болка

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Дозирането е индивидуално и се нагласява в зависимост от силата на болката. Приблизителната схема за дозиране е:

Една до две Трамадол таблетки с удължено освобождаване 100 mg два пъти дневно или

Една Трамадол таблетка с удължено освобождаване 150 mg два пъти дневно, или

Една Трамадол таблетка с удължено освобождаване 200 mg два пъти дневно.

Дозите трябва се приемат през 12-часов интервал, обикновено сутрин и вечер, независимо от храната и с малко вода.

Не се препоръчва дневната доза да превишава 400mg, с изключение облекчаване на болка при карцином и силна постоперативна болка, където дозата може да бъде завишена до 600 mg.

При пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност се препоръчва прилагат по-малки дози и на по-голям интервал. Двоен интервал между отделните дози се препоръчва в началото на лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30ml/min



Наличните данни показват, че при пациенти между 65 до 75 години не е необходимо намаляване на дозата, с изключение на случаите с увредена бъбречна и чернодробна функция. При пациенти над 75 години, се препоръчва дневната доза да не превишава 300 mg.

Tramadol не трябва да се прилага по-продължително от абсолютно необходимото за това лечение.

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към трамадол или друга съставка на медикамента.

Таблетите с удължено освобождаване не трябва да се дават на деца под 14 години.

Остра интоксикация със средства, потискащи централната нервна система (алкохол, антидепресанти, невролептици, седативи, анксиолитици, хипнотици)

Лечение с MAO-инхибитори.

Трамадол не трябва да се дава поне 2 седмици след спиране лечение с MAO инхибитори.

Да не се използва за лечение на зависимост към опиати.

#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Tramadol може да се прилага при пациенти с повишена чувствителност към опиоиди, но с изключително внимание. Трябва да се избягва приложението на Tramadol при пациенти склонни към зависимост от психотропни вещества (алкохолизъм и лекарствена зависимост).

Пациенти с церебрални гърчове трябва да бъдат стриктно наблюдавани и известно време след лечението.

Tramadol не е подходящ за заместваща терапия при пациенти с опийна зависимост. При продължителна употреба не може да бъде изключено развитие на лекарствена зависимост.

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс- по-малък от 30ml/ min), биологичния полуживотът е по-дълъг, затова се препоръчва поне двоен интервал между приема на отделните дози в началото на лечението.

Тъй като само 7% от приетата доза се отстранява с хемодиализа, няма нужда от коригиране на дозата при пациенти на хемодиализа.

При пациенти с чернодробни увреждания, серумната концентрация се повишава и полуживота на излъчване се удължава, което се дължи на намаление на чернодробния клирънс, затова се препоръчва употребата на по-малки дози или удължаване на интервала между дозите.

При пациенти по възрастни от 75 години не се препоръчват дневни дози по-високи от 300 mg.

Tramadol може да се използва при пациенти с повишено интракраниално налягане (при травми на главата) или тежко заболяване на белите дробове, но с повишено внимание.

Трамадол не се препоръчва да бъде използван като допълнително средство при анестезия защото причинява повишаване на интраоперативното съзнание. Ако препоръчаните дози се повишат значително, което може да се случи по време на анестезия, не може да се изключи възможност от потискане на дишането.



#### 4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Tramadol не трябва да се прилага заедно с MAO инхибитори.

При пациенти лекувани с MAO инхибитори до 14 дни преди предписването на опиоида петидин са наблюдавани взаимодействия повлияващи Централната нервна система и по-специално действащи върху респираторния и двигателния център. Възможността от подобни взаимодействия между MAO инхибитори и трамадол не може да се изключи. При едновременно приложение с лекарства действащи на централната нервна система (анестетици, антидепресанти, невролептици, седативи, анксиолитици, хипнотици) или прием на алкохол, синергичното действие се проявява с повишена седация или е възможно по-силно аналгетично действие.

Съпътстващо приложение на карбамазепин повишава метаболизма на трамадол, което изисква по-големи дози на трамадол.

Едновременното приложение на специфични инхибитори на серотониновото обратно залавяне (SSRIs), трициклични антидепресанти (TCAs) и невролептици може да повиши риска от гърчове.

Едновременното приложение на трамадол и дигоксин може да повиши риска от дигоксинова токсичност (гадене, повръщане, сърдечни аритмии).

Едновременното приложение на трамадол и ритонавир може да повиши серумните концентрации на трамадол и като резултат да се повиши токсичността на трамадол (седация и потискане на дишането).

#### 4.6. БРЕМЕНОСТ И КЪРМЕНЕ

Безопасността при употреба по време на бременност не е проучена. Големи дози могат да са вредни за плода и новороденото. Бременни жени и кърмещи майки могат да приемат лекарството само под строго лекарско наблюдение и при спешни случаи, когато потенциалната полза за майката превишава риска за детето.

Трябва да се има предвид, че по време на кърмене около 0.1% от лекарството се екскретира с млякото. При еднократен прием на трамадол, обичайно не се налага да се прекрати кърменето.

Не се използва при кърмене.

#### 4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Трамадол има силен ефект върху способността за шофиране и работа с машини, особено ако се приема с алкохол. Затова се забранява да се шофира или работи с машини по време на лечението.

#### 4.8. НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Най-честите наблюдавани нежелани реакции по време на лечение с трамадол са от страна на гастроинтестиналния тракт и централната нервна система. Те се срещат в приблизително в 5 до 30% от пациентите, приемащи трамадол в терапевтични дози.

Нежеланите реакции, които се срещат по-често от 5% са: замаяност, виене на свят, гадене, констипация, главоболие, сънливост, повръщане, сърбеж, стимулиране на ЦНС, астения, изпотяване, диспепсия, сухота в устата, диария.

Други нежелани реакции, които се срещат по-често от 1% са :



- ЦНС: тревожност, обърканост, нарушение в координацията, еуфория, емоционална лабилност, нарушение в съня.
- Гастроинтестинален тракт: абдоминална болка, анорексия, флатуленция.
- Кожа: кожен обрив
- Урогенитални органи: задръжка на урина/често-менопаузални симптоми
- Сърдечно-съдова система: вазодилатация
- Сетивни органи: зрителни нарушения

Нежелани реакции, които се срещат по-рядко от 1%

- ЦНС: гърчове, парестезии, когнитивни нарушения, халюцинации, тремор, амнезия, нарушения в концентрацията, нарушение в походката
- Кожа: уртикария
- Урогенитални органи: дизурия, менструални нарушения.
- Сърдечно-съдова система: синкоп, ортостатична хипотензия, тахикардия, палпитации, хипертензия, кардиоваскуларен колапс
- Други нежелани реакции: повишен мускулен тонус, нарушено гълтане, отслабване.

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

При значително превишаване на препоръчаните дози могат да причинят следните признаци на интоксикация: нарушение в съзнанието (също кома), генерализирани гърчове, понижено артериално налягане, тахикардия, стеснени или разширени зеници, потискане на дишането.

При предозиране се изисква поддържане на дишането и сърдечните функции.

При тежка интоксикация със загуба на съзнанието и повърхностно дишане се прилага налоксон; при церебрални гърчове се прилага венозно диазепам.

При остро предозиране на трамадол приложението на хемодиализа или хемофилтрация самостоятелно е незодоволително или подходящо поради слабото елиминиране на трамадол от серума по този начин.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Аналгетичното действие на Tramadol се проявява по два начина: той причинява слаба стимулация на централната болкопотискаща система чрез свързване с  $\mu$ -опиоидните рецептори, което намалява чувството за болка, посредством активиране на инхибиторната система на централно ниво и посредством потискане на болковите импулси в гръбначния мозък чрез низходящата моноаминоергична система. Аналгетичният ефект е резултат на синергичното действие на двата механизма.

Силата на аналгетичното действие е сравнима с тази на петидин и кодеин и десет пъти по-слаба от тази на морфин.

Когато се приложи в терапевтични дози Tramadol практически не упражнява ефект върху кардиоваскуларната система (няма потискащ ефект, не повишава налягането в пулмоналната артерия) не причинява спазъм на гладката мускулатура и не освобождаване на хистамин, следователно анафилактичните реакции са изключени. Ефектът върху дихателната система е минимален и се среща само при високи дози. Много рядко се развива лекарствена зависимост и непоносимост.



Tramadol retard таблетки с удължено освобождаване са в специфична лекарствена форма, която осигурява продължителна и постоянна терапевтична концентрация в кръвта. Таблетите се прилагат само два пъти на ден, което осигурява по-добро удобство за пациента, особено при продължително лечение на болка.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

### Абсорбция

След орално приложение трамадол се абсорбира бързо и почти пълно от стомашночревният тракт. Средната наличност след орално приложение е около 75%. Едновременното приемане на храна няма съществен ефект върху скоростта и степента на абсорбция. Серумна концентрация от 100 mg/ml (най-ниската стойност за аналгетична активност) се достига около 0.7ч. след приложение и се поддържа за около 9 часа.

### Концентрация на трамадол

Терапевтичната концентрация след приложение на таблетки с удължено освобождаване се появява след приблизително 2 часа, достига максимален пик след 4 часа и продължителност на ефекта до 12 часа.

### Разпределение

Обемът на разпределение след орално и венозно приложение на млади и здрави доброволци е 306 и 203 L съответно. Tramadol се свързва 20% с плазмените протеини. Премахва през плацентата и концентрациите в пъпната кръв са 80% от тези в кръвта на майката.

### Метаболизъм

Около 85% от трамадола се метаболизира. Tramadol се метаболизира чрез N- и O-деметилиране. С изключение на O-деметилирания метаболит ( $M_1$ ), всички други метаболити са фармакологично неактивни. Въпреки, че проучванията върху животни показват, че  $M_1$  метаболитът се свързва в по-голяма степен с  $\mu$ -опиоидните рецептори в сравнение с трамадола,  $M_1$  метаболитът не показва аналгетичен ефект в проучвания върху здрави доброволци.

### Елиминиране

90% от трамадола и неговите метаболити се екскретират чрез бъбреците, останалите 10% се излъчват с фекалите. Биологичният полуживот е 5 до 6 часа и е еднакъв за трамадола и неговите метаболити.

Влошената бъбречна функция намалява скоростта и степента на елиминиране, затова се препоръчва намаляване на дозата и удължаване на интервала при дозиране при пациенти с креатининов клирънс по-малък от 30ml/min.

Метаболизмът на трамадол и  $M_1$  се намалява при пациенти с тежка чернодробна цироза, затова се изисква коригиране на дозата.

При пациенти над 75 години максималната плазмена концентрация е леко повишена и биологичният полуживот е удължен, затова е необходимо съответно нагласяване на дозата.

## 5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ



Проучванията на токсичността при еднократно приложение на лабораторни животни показват, че Tramadol е субстанция с относително висока токсичност. Стойностите за LD<sub>50</sub> са около 200 mg/kg след орално приложение и <100 mg/kg след венозно приложение. Повторното направените проучвания за токсичност след орално и парантерално приложение на Tramadol на плъхове и кучета не показват лекарство-свързани промени. Загуба на тегло и ефекти от страна на ЦНС (намалена активност, безпокойство, саливация и гърчове) са наблюдавани само с дози много по-високи от тези, използвани в терапията.

При изпитвания in vivo и in vitro за мутагенност, трамадола не показва мутагенна активност.

Tramadol не предизвиква канцерогенност при опитни животни. Не е наблюдавано повлияване на репродукцията.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

### 6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Таблетки с удължено освобождаване 100mg:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropil methylcellulose 4 000

Hydroxypropil methylcellulose 100 000

Hydroxypropil methylcellulose 6

Povidone.

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Talc

Macrogol

Titanium dioxide(E171)

Таблетки с удължено освобождаване 150 и 200 mg :

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropil methylcellulose 4 000

Hydroxypropil methylcellulose 100 000

Hydroxypropil methylcellulose 6

Povidone.

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Talc

Macrogol 6000

Titanium dioxide(E171)

Iron oxide(E172)

### 6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни

### 6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Таблетки с удължено освобождаване 100mg:

5 години

Таблетки с удължено освобождаване 150 и 200 mg :

2 години



#### **6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява при температура до 25 °С.

Да се съхранява на места недостъпни за деца.

#### **6.5. ВИД И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА**

AI/PVC блистер с 30 таблетки с удължено освобождаване 100mg

AI/PVC блистер с 30 таблетки с удължено освобождаване 150mg

AI/PVC блистер с 30 таблетки с удължено освобождаване 200mg

#### **6.6. ИНСТРУКЦИЯ ЗА БОРАВЕНЕ**

Няма

#### **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ / ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA,d.d., Novo mesto, Slovenia

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ// ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА НА КХП**

Юни 22, 2001

