

82  
18.11.2002г.

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Tramal® 100**

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ВЕЩЕСТВО

Лекарствено вещество: Tramadol Hydrochloride

Ампули от 100 mg (2 ml)

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

За лечение на умерена до силна болка.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6694/20.01.03г.	
630703.12.2002г.	<i>Менюф</i>

#### 4.2. Дозировка и начин на прилагане

Дозата се определя според интензивността на болката и чувствителността на всеки пациент. Ако не е предписано нещо друго, Tramal 100 се прилага, както следва:

##### Възрастни и подрастващи над 12 години:

50-100 mg (1-2ml) на 4-6 часа. Обикновено дневната доза не трябва да превишава 8 ml Tramal 100 (400 mg tramadol hydrochloride). За лечение на болка при онкологични заболявания или силна постоперативна болка може да наложи по-висока доза.

##### Деца на възраст над 1 година:

Единична доза: 1-2 mg/mg телесно тегло. Ампулите са подходяща форма на приложение.

В такива случаи TRAMAL 100 инжекционен разтвор се разтваря във вода за инжекции. Следната таблица показва какви концентрации трябва да се достигат (1 ml TRAMAL 100 инжекционен разтвор съдържа 50 mg tramadol hydrochloride):

Разтваряне на TRAMAL 100 инжекционен разтвор:

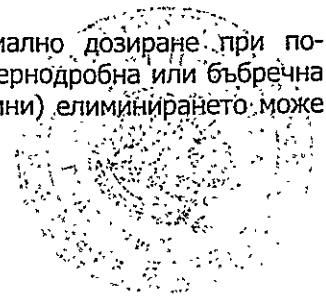
във вода за инжекции дава следните концентрации:

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: Лекарят предписва 1.5 mg tramadol hydrochloride на кг телесно тегло на дете, тежащо 27 килограма. За тази цел се разтварят 2 ml TRAMAL 100 инжекционен разтвор в 4 ml вода за инжекции. Като резултат се получава концентрация от 16,7 mg tramadol hydrochloride на ml. Прилагат се 4 ml (67 mg tramadol hydrochloride) от приготвения разтвор медикамент.

##### Гериатрични пациенти:

При хронична болка обикновено не е необходимо специално дозиране при по-възрастни пациенти (до 75 години) с клинично неизразени чернодробна или бъбречна недостатъчност. При много възрастни пациенти (над 75 години) елиминирането може



да е удължено. Поради това, ако е необходимо, дозовите интервали да се удължат в съответствие с нуждите на пациента.

#### Чернодробна и бъбречна недостатъчност/диализа

При пациенти с тежка бъбречна и/или чернодробна недостатъчност елиминацията на Tramal е удължена. При тези пациенти трябва внимателно да се обмисли удължаването на интервалите между две дози в съответствие с необходимостта на пациента.

#### **Начин на прилагане:**

Ампули: инжекционният разтвор се инжектира бавно или се смесва в инфузионен разтвор и се инфузира. Може да се прилага също интрамускулно и подкожно.

#### **Продължителност на употреба:**

Tramal да не се прилага при никакви обстоятелства по-дълго отколкото е абсолютно наложително. При необходимост от продължително лечение с трамадол с оглед на вида и сериозността на заболяването е задължително провеждането на внимателен и редовен мониторинг (ако е необходимо с прекъсвания на лечението), за да се определя дали и в какъв обхват е наложително по-нататъшно лечение.

### **4.3 Противопоказания**

Tramal е противопоказан при известна свръхчувствителност към трамадол или някое от помощните вещества; свръхчувствителност към други наркотични аналгетици, при остра интоксикация с алкохол, хипнотични средства, аналгетици, опиоидни или други психотропни вещества; както и при пациенти, получаващи MAO-инхибитори или вземали такива през последните 14 дни.

Tramal не трябва да се използва за лечение на наркотична зависимост.

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Tramal трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с наранявания на главата, в шок, нарушения в съзнанието с неустановен произход, нарушения на дихателния център или функция, повишено вътречерепно налягане. Tramal не трябва да се прилага при пациенти с наркотична зависимост.

При пациенти, чувствителни към опиати, продуктът да се прилага с повишено внимание.

За поява на гърчове е докладвано у пациенти, получаващи Tramal в рамките на препоръчаната доза. Рискът се увеличава, когато дозите на трамадола са надвишавали препоръчаната горна граница за дневна доза (400 mg). Освен това трамадол може да повиши риска от епилептични гърчове у пациенти, вземащи друго лекарство, което намалява гърчовия праг (виж глава „Взаимодействия с други лекарствени средства“). Пациенти с епилепсия или такива, склонни към гърчове, да бъдат лекувани с трамадол само при неизбежни обстоятелства.

Tramal притежава слаб потенциал за създаване на зависимост. При продължителна употреба може да се развие толеранс, физическа и психична зависимост. При пациенти с тенденция към злоупотреба или зависимост от лекарствени продукти не се препоръчва лечение с Tramal.

Tramal е неподходящ заместител при пациенти с наркотична зависимост. Въпреки че трамадол е опиатен агонист, той не може да подтисне симптомите на отнемане при лечение на зависимост към морфина.

Tramal 100 инжекционен разтвор не трябва да се прилага при деца на възраст под 1 година.



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трамадол да не се комбинира с MAO-инхибитори.

Едновременният прием на Tramal и други централни депресанти, включително алкохол, могат да усилят ефектите върху ЦНС.

Резултати от досега проведени фармакокинетични изследвания показваха, че при едновременна или предварителната употреба на циметидин /cimetidine/ (ензимен инхибитор) не е вероятно да настъпят клинично значими взаимодействия. Едновременният или предшестваш прием на карбамазепин /carbamazepine/ (ензимен индуктор) може да намали аналгетичния му ефект и да скъси продължителността на неговото въздействие.

Не се препоръчва комбинацията от смесени агонист/антагонисти (напр. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) с трамадол, тъй като аналгетичният ефект на чистия агонист теоретично може да бъде намален при тези обстоятелства.

Трамадол може да предизвика гърчове и да повиши потенциала за причиняване на гърчове на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина, трицикличните антидепресанти, невролептиците и други намаляващи гърчовия праг лекарствени продукти.

В изолирани случаи е докладвано за серотонинов синдром във временна връзка с терапевтичното прилагане на трамадол в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти, като напр. селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI). Признаци на серотонинов синдром могат да бъдат напр. объркване, възбуда, повишена телесна температура, потене, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария. Спирането на серотонинергичните лекарства обикновено довежда до бързо подобрене. Лечението с подходящи лекарствени продукти зависи от естеството и сериозността на симптомите.

При едновременно лечение с трамадол и деривати на кумарина (напр. warfarin) се изисква особено внимание поради докладвани случаи на повишаване на INR и екхимози у някои пациенти.

Други лекарствени продукти, за които се знае че инхибират CYP3A4, като ketoconazole и erythromycin, е възможно да инхибират метаболизма на трамадол (O-деметилация), също така вероятно и метаболизма на активния O-деметиран метаболит. Не е изследвана клиничната важност на такова взаимодействие.

#### 4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

Изследвания с животни с трамадол са показали при много високи дози ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонатална смъртност. Не са били наблюдавани тератогенни ефекти. Трамадол преминава през плацентата. Няма достатъчно данни за безопасността на трамадол по време на бременността при човека. Поради това трамадол да не се прилага при бременни жени.

При прием преди или по време на раждане трамадол не оказва влияние върху контракциите на матката. У новородени той може да предизвика промени в дихателната честота, като обикновено това не е от клинично значение. По време на кърмене около 0,1% от дозата, поета от майката, се секретира в майчиното мляко. Поради това не се препоръчва използването на Tramal по време на кърмене. След единичен прием на трамадол обикновено не е наложително прекъсване на кърменето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори и при употреба според указанията Tramal може да предизвика такива реакции, които да нарушат сигурността по време на шофиране, работата с машини и без здрава



опора за тялото. Това важи по-специално в началото на лечението, преминаване/смяна от други лекарствени продукти, в комбинация с други централно действащи лекарства и по-специално с алкохола.

#### 4.8 Нежелани реакции

Най-често (над 10 % от пациентите) е съобщавано за гадене и световъртеж, като нежелана реакция на лекарствения продукт.

##### Нарушения на сърдечно-съдовата система:

Нечесто (< 1 %): нарушения в сърдечно-съдовата регулация (палпитация, тахикардия, постурална хипотензия или сърдечно-съдов колапс). Тези нежелани ефекти могат да се появят по-специално при интравенозно приложение и у пациенти, които са под физически стрес.

Рядко (< 0.1%): брадикардия, повишено кръвно налягане.

##### Нарушения на централната и периферната нервна система:

Много често (> 10 %): виене на свят

Често (1-10 %): главоболие, замайване

Рядко (< 0.1 %): промени в апетита, параестезия, тремор, респираторна депресия, епилептични гърчове.

Ако препоръчаните дози са значително увеличени и се прилагат едновременно с това и други подтискащи ЦНС вещества (виж Раздел 4.5 "Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие"), може да се появи респираторна депресия.

Епилептични конвулсии са се появявали главно след прием на високи дози трамадол или след едновременно лечение с лекарства, които могат да намалят гърчовия праг (вж. Раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба").

##### Психиатрични нарушения:

Рядко (< 0.1 %): халюцинации, обърканост, нарушения в съня и поява на кошмари.

Могат да се появят различни психични реакции, които са много индивидуални по интензивност и естество (в зависимост от индивида и продължителността на лечението). Те включват промени в настроението (обикновено приповдигнато настроение, понякога дисфория), промени в активността (обикновено намаляване, в някои случаи повишаване) и промени в когнитивния и сензорния капацитет (напр. поведение при вземане на решения, нарушение във възприятията). Може да се появи зависимост.

##### Смущения на зрението:

Рядко (< 0.1 %): замъглено зрение.

##### Смущения на дихателната система:

Влошаване на астмата, въпреки че не е установена причинна връзка за това.

##### Стомашно-чревни смущения:

Много често (> 10%): гадене.

Често (1-10 %): констипация, сухота в устата, повръщане.

Нечесто (< 1 %): гадене; стомашно-чревни смущения (чувство на натиск в стомаха, подуване)

##### Кожа и кожни придатъци:

Често (1-10 %): потене

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

##### Смущения в мускулно-скелетната система:

Рядко (< 0.1 %): моторна слабост



Смущения на черния дроб и жлъчката:

В няколко изолирани случая е докладвано за повишаване стойността на чернодробните ензими във временна зависимост с терапевтичната употреба на трамадол.

Смущения в отделителната система:

Рядко (< 0.1 %): смущения при уриниране (трудности при преминаване на урината и задържане на урина).

Организмът като цяло:

Рядко (< 0.1 %): алергични реакции (напр. диспнея, бронхоспазъм, свиркащо дишане, ангионевротичен едем) и анафилаксия; Симптоми на реакции на отнемане подобни на тези, появяващи се при наркотична зависимост, могат да се появят както следва: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми.

**4.9 Предозиране**Симптоми

По принцип, при интоксикация с трамадол могат да се очакват симптоми, подобни на тези при другите централно действащи аналгетици (опиоиди). Това включва поспециално миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, нарушено съзнание до кома, гърчове и респираторна депресия до респираторен арест.

Лечение

Основните мерки при спешни случаи се изразяват в поддържане на свободни дихателни пътища, поддържане на дишането и циркулацията в зависимост от симптомите. Антидотното средство при респираторна депресия е naloxone. При експерименти с животни naloxone не е показал ефект върху гърчовете. В такъв случай следва да се постави интравенозно диазепам.

Трамадол се елиминира само в минимална степен от серума при диализата. Поради това лечението на остра интоксикация с Tramal само с хемодиализа или хемофилтрация не е подходящо за дезинтоксикация.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ****5.1 Фармакодинамика**

Трамадол е централно действащ опиоиден аналгетик. Той е неселективен чист агонист на  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -опиоидните рецептори с висок афинитет към  $\mu$ -рецепторите. Други механизми, които допринасят за постигането на този аналгетичен ефект, са потискане на обратното поемане на норадреналина и повишаване освобождаването на серотонина.

Трамадол има антитусивен ефект. За разлика от морфина аналгетичните дози на трамадол в широк диапазон нямат потискащ дишането ефект. Не е повлияна също и стомашно-чревната моторика. Ефектите върху сърдечно-съдовата система са показали тенденция към слабо изразяване. Според съобщенията степента на въздействие на трамадол е 1/10 до 1/6 от тази на морфина.

**5.2 Фармакокинетични характеристики**

След интрамускулно приложение при хора трамадол се абсорбира бързо и напълно: средната максимална серумна концентрация (C<sub>max</sub>) се достига след 45 минути, а бионаличността е почти 100 %. При човека около 90 % от трамадол се абсорбират след орално прилагане (капсули Tramal). Абсорбционният полуразпад е 0.38±0.18 h.

Сравняването на участъците под кривите на серумната концентрация на трамадол след орално и интравенозно прилагане показват бионаличност от 68±13 % за капсулите Tramal.



Трамадол притежава висок тъканен афинитет ( $Vd.V = 203 \pm 40$  l). Свързването с плазмените протеини е около 20 %.

Трамадол преминава през кръвно-мозъчната и плацентната бариера. Много малки количества от субстанцията и нейния О-дезметиллов дериват са открити в майчиното мляко (0.1 % и респ. 0.02 % от приложената доза).

Инхибирането на единия или на двата вида изоензими CYP3A4 и CYP2D6, включени в биотрансформацията на трамадола може да окаже влияние върху плазмената концентрация на трамадол или неговия активен метаболит. До настоящия момент не е докладвано за клинично значими взаимодействия.

Трамадол и неговите метаболити почти напълно се отделят посредством бъбреците. Кумулативното отделяне в урината е 90 % от общата радиоактивност на поетата доза. Времето на полуелиминиране  $t_{1/2,\beta}$  е около 6 часа, независимо от начина на прилагане. При пациенти над 75 години то може да бъде удължено с 1.4. При пациенти с чернодробна цироза времето на полуелиминиране е определено на  $13.3 \pm 4.9$  часа (за трамадол) и  $18.5 \pm 9.4$  часа (за О-дезметилтрамадола), в екстремни случаи 22.3 часа и респ. 36 часа. При пациенти с бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина  $< 5$  ml/min) стойностите са били  $11 \pm 3.2$  и  $16.9 \pm 3$  часа, в екстремния случай – 19.5 часа и съответно 43.2 часа.

При човека трамадол се метаболизира главно посредством N- и O-деметилация и свързване на продуктите от O-деметилацията с глюкооновата киселина. Само O-дезметилтрамадол е фармакологично активен. Съществуват значителни интериндивидуални количествени разлики между другите метаболити. Досега в урината са открити единадесет метаболити. Експерименти с животни са показали, че O-дезметилтрамадолът е по-силен от изходната субстанция от 2 до 4 пъти. Полуразпадът му  $t_{1/2,\beta}$  (при 6 здрави доброволци) е бил 7.9 часа (интервал 5.4 – 9.6) и се доближава до този на трамадол.

Трамадол има линеарен фармакокинетичен профил в рамките на терапевтичния дозов диапазон.

Взаимотношението между концентрациите в серума и аналгетичния ефект зависи от дозата, но варира значително в изолирани случаи. Концентрация в серума от 100-300 ng/ml обикновено 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 в продължение на 12 месеца при кучета хематологичните, клинично-химичните и хистологичните изследвания не са показали случаи на промени, свързани със активната съставка. След високи дози, значително над терапевтичните граници, са се появили ефекти от страна на ЦНС: безпокойство, саливация, конвулсии и намаляване на телесното тегло. Плъхове и кучета са понесли добре орални дози от 20 mg/kg и респ. 10 mg/kg телесно тегло, а кучета – ректални дози от 20 mg/kg телесно тегло без никакви реакции.

При плъхове дозите трамадол от 50 mg/kg/дневно нагоре са предизвикали токсични ефекти у животните-майки и са повишили смъртността при новородените. При малките е настъпило забавяне в развитието им под формата на нарушения в костобразуването и забавено отваряне на вагината и очите. Мъжката фертилност не е била засегната. След по-висока доза (от 50 mg/kg/ден нагоре) някои женски животни са показали намалени показатели за бременност. При зайци е имало токсични ефекти у животните-майки при дози от 125 mg/kg нагоре, както и скелетни аномалии у поколенията.



В някои тестови системи *in vitro* е получено доказателство за мутагенен ефект. Изследвания *in vivo* не са доказали такъв ефект. В съответствие с досегашните познания трамадол може да бъде класифициран като не-мутагенен.

Изследвания върху туморогенния потенциал на tramadol hydrochloride са проведени с плъхове и мишки. Изследването с плъхове не е показало случаи на свързано със субстанцията повишаване честотата на новообразуваните тумори. В изследването с мишки е имало повишена поява на чернодробни аденоми у мъжките животни (в зависимост от дозата, незначително покачване от 15 mg/kg нагоре) и повишаване на белодробните тумори у женските животни от всички дозови групи (значително, но независимо от дозата).

## **6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Sodium acetate, water for injections.

### **6.2 Несъвместимост**

Инжекционният разтвор на Tramal 100 е несъвместим с инжекционните разтвори на диклофенак, индометацин, фенилбутазон, диазепам, флуниразепам, мидазолам, глицерил-тринитрат

### **6.3 Срок на годност**

60 месеца

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

### **6.4 Специални указания за съхранение**

Няма.

### **6.5 Вид и големина на опаковките**

5, 10 ампули от 2 ml

### **6.6 Специални инструкции за използване/боравене**

Няма.

## **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ / ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Grünenthal GmbH – Aachen

Пощенски адрес:

Grünenthal GmbH – POB 50 04 44 – D- 52088 Aachen – Germany

Тел. 241 569 0 , факс 241 569 1522

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯТА**

Май 2001 год.

