

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Tramadol – Трамадол раствор за инјектирање/инфузија 50 mg/1 ml
Tramadol – Трамадол раствор за инјектирање/инфузија 100 mg/2 ml

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml од растворот за инјектирање/инфузија (1 ампула) содржи 50 mg трамадол хидрохлорид.
2 ml од растворот за инјектирање/инфузија (1 ампула) содржат 100 mg трамадол хидрохлорид.

Екципиенси со познато дејство: натриум (0,701 mg/ml)

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање/инфузија.
Растворот за инјектирање/инфузија е бистра, безбојна течност.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на умерена до тешка болка.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата треба да се прилагоди на интензитетот на болката и на осетливоста кај секој пациент поединечно. Воглавно, треба да се одбере најниската ефикасна доза потребна за аналгезија. Дневните дози од 400 mg активна супстанција не треба да се надминуваат, освен ако не постојат посебни здравствени околности (на пр. болка од рак и силна постоперативна болка).

Освен ако не е поинаку препишано, Трамадол растворот за инјектирање или инфузија треба да се администрира на следниов начин:

Возрасни и деца над 12 години:

Дозна форма	Единечна доза	Максимална дневна доза
Трамадол раствор за инјектирање или инфузија 50 mg	50 до 100 mg на секои 4 до 6 часа (1 до 2 ампули) (погледнете во точка 5.1)	400 mg (најмногу 8 ампули)
Трамадол раствор за инјектирање или инфузија 100 mg	100 mg на секои 4 до 6 часа (1 ампула) (погледнете во точка 5.1)	400 mg (најмногу 4 ампули)



Доколку нема доволно ублажување на болката по администрација на единечна доза од 50 mg трамадол хидрохлорид во рок од 30 до 60 минути, може да се администрира втора единечна доза од 50 mg.

При силна болка потребата од медикација е веројатно поголема, и како почетна доза може да се даде повисоката единечна доза на Трамадол растворот за инјектирање или инфузија (100 mg трамадол хидрохлорид).

Во зависност од болката, дејството трае 4 до 6 часа. За третман на силна постоперативна болка може да бидат потребни дури и повисоки дози за аналгезија според потребите во раниот постоперативен период. Потребите од медикација во период од 24 часа вообичаено не се повисоки отколку за време на конвенционалната администрација.

Постари лица

Вообичаено не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти на возраст до 75 години без клинички изразена хепатална или ренална инсуфициенција. Кај постари пациенти од 75 години, елиминацијата може да биде продолжена. Затоа, доколку е потребно, треба да се продолжи интервалот на дозирање во согласност со потребите на пациентот.

Бубрежна инсуфициенција/дијализа и хепатална инсуфициенција

Кај пациенти со бубрежна и/или хепатална инсуфициенција, елиминацијата на трамадол е одложена. Кај овие пациенти, продолжувањето на интервалите на дозирање треба внимателно да се разгледа во согласност со потребите на пациентот.

Во случаи на тешка ренална и/или тешка хепатална инсуфициенција не се препорачува употребата на Трамадол растворот за инјектирање или инфузија од 50 mg или на Трамадол растворот за инјектирање или инфузија од 100 mg.

Педијатриска популација

Децата на возраст од 1 до 11 години треба да примат единечна доза од 1 до 2 mg трамадол хидрохлорид на килограм телесна тежина. Генерално треба да се избере најниската ефикасна доза што ќе доведе до аналгезија. Не треба да се надминува дневната доза од 8 mg на kg телесна тежина или 400 mg. Треба да се администрира помалата од двете дози.

За таа цел, Трамадол растворот за инјектирање или инфузија од 50 mg или Трамадол растворот за инјектирање или инфузија од 100 mg се разредува со вода за инјекции. За информации за соодветните разредувања, погледнете во точка 6.6.

Забелешка

Препорачаните дози се наменети како упатство. Генерално треба да се избере најниската ефикасна доза што ќе доведе до аналгезија. Третманот на хронична болка би требало да се спроведе според фиксен распоред на дозирање.

Начин на администрација

Растворот за инјектирање или инфузија треба да се дава бавно, т.е. 1 ml Трамадол раствор за инјектирање или инфузија (еквивалентно на 50 mg трамадол хидрохлорид) во минута, или да се разреда во раствор и да се даде преку инфузија.

Трамадол растворот за инјектирање или инфузија може да се администрира со интрамускулна, интравенска, субкутана инјекција или интравенска инфузија. За упатства за разредувањето на лекот пред администрацијата, погледнете во точка 6.6.

Времетраење на администрацијата

Трамадол растворот за инјектирање или инфузија во ниту еден случај не треба да се употребува подолго од она што е навистина неопходно за третманот. Доколку се смета дека е неопходен долготраен третман на болката со Трамадол растворот за инјектирање или инфузија со оглед на



природата и сериозноста на болеста, треба да се спроведе внимателно и редовно следење (доколку е потребно со прекини во третманот) за да се утврди дали и до кој степен е потребен понатамошен третман.

4.3 Контраиндикации

Трамадол растворот за инјектирање или инфузија е контраиндициран

- При хиперсензитивност на трамадол или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.
- При акутни интоксикации со алкохол, хипнотици, аналгетици, опиоиди или психотропни лекови.
- Кај пациенти што примаат инхибитори на моноамино оксидазата (MAO инхибитори) или во рок од 14 дена од нивното повлекување (погледнете во точка 4.5).
- Како замена при одвикнување од дрога

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Трамадол растворот за инјектирање или инфузија треба да се користи со посебна претпазливост кај пациенти што се зависни од опиоиди, пациенти со кранијална траума, во состојба на шок, со намалено ниво на свест од непознато потекло, со проблеми на респираторниот центар или функција, или со зголемен интракранијален притисок.

Кај пациенти што се осетливи на опијати, лекот треба да се користи со претпазливост.

Потребна е претпазливост кога се третираат пациенти со респираторна депресија или пациенти што истовремено примаат лекови со депресивно дејство на ЦНС (погледнете во точка 4.5), или доколку значително се надмине препорачаната дневна доза (погледнете во точка 4.9), затоа што во овие ситуации не може да се исклучи можноста за респираторна депресија.

Била пријавена појавата на конвулзии кај пациенти коишто го земале трамадол во препорачаните дози. Ризикот може да се зголеми кога се администрираат дози на трамадол што ја надминуваат препорачаната дневна доза (400 mg). Трамадол може да го зголеми ризикот од конвулзии доколку се комбинира со други лекови кои го намалуваат прагот на конвулзии (погледнете во точка 4.5). Пациентите со историја на епилепсија или оние коишто се подложни на конвулзии треба да се лекуваат со трамадол само доколку постојат убедливи околности.

Серотонински синдром

Серотонински синдром, состојба што е потенцијално опасна по животот, бил пријавен кај пациенти коишто примале трамадол во комбинација со други серотонергични лекови или само трамадол (погледнете во точките 4.5, 4.8 и 4.9).

Доколку е клинички оправдан истовремениот третман со други серотонергични лекови, се препорачува внимателно следење на пациентот, особено за време на започнувањето на третманот и зголемувањата на дозата.

Симптомите на серотонински синдром може да вклучуваат промени во менталниот статус, автономна нестабилност, невромускулни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

Доколку постои сомневање за серотонински синдром, треба да се земе предвид намалување на дозата или прекин на терапијата во зависност од тежината на симптомите. Повлекувањето на третманот со серотонергичните лекови вообичаено доведува до брзо подобрување на состојбата.

Нарушувања на дишењето поврзани со спиењето

Опиоидите можат да предизвикаат нарушувања на дишењето поврзани со спиењето, вклучувајќи централна ноќна апнеа (CSA) и хипоксемија поврзана со спиењето. Употребата на



опиоиди го зголемува ризикот од CSA на дозно зависен начин. Кај пациенти кои се презентираат со CSA, треба да се земе предвид намалување на вкупната доза на опиоиди.

Адренална инсуфициенција

Опиоидните аналгетици повремено може да предизвикаат реверзибилна адренална инсуфициенција за која е потребен мониторинг и заменска терапија со глукокортикоиди. Симптомите на акутна или хронична адренална инсуфициенција може да вклучуваат на пр. силна абдоминална болка, гадење и повраќање, низок крвен притисок, екстреман замор, намален апетит и губење на телесната тежината.

Може да дојде до развој на толеранција, психичка и физичка зависност, особено по долготрајна употреба. Кај пациентите со склоност кон злоупотреба или зависност од дроги, третманот со трамадол треба да се спроведува само на кратки периоди и под строг лекарски надзор.

Трамадол не е погоден за употреба како замена кај пациенти што се зависни од опиоиди. Иако е опиоиден агонист, трамадол не може да ги потисне симптомите на повлекување од морфин.

Истовремената употреба на трамадол и седативни лекови како што се бензодијазепини или сродни лекови може да доведе до седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради овие ризици, истовременото препишување со овие седативни лекови треба да биде резервирано за пациенти каде што не се можни алтернативни терапевтски опции. Доколку се донесе одлука да се препише трамадол истовремено со седативни лекови, треба да се користи најниската ефикасна доза, а времетраењето на третманот треба да биде што е можно пократко. Пациентите треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Во овој поглед, силно се препорачува да се информираат пациентите и нивните старатели да бидат свесни за овие симптоми (погледнете во точка 4.5).

Кога на пациентот повеќе не му е потребна терапија со трамадол, може да се советува постепено намалување на дозата за да се спречи појавата на симптомите на повлекување.

Метаболизам на CYP2D6

Трамадолот се метаболизира преку црнодробниот ензим CYP2D6. Ако пациентот има недостаток или целосен дефицит на овој ензим, може да не се постигне соодветно аналгетско дејство. Проценките покажуваат дека до 7% од припадниците на белата раса може да го имаат овој недостаток. Меѓутоа, ако пациентот е ултра брз метаболитатор, постои ризик од развој на несакани дејства на опиоидна токсичност дури и при дозите што вообичаено се препишуваат. Општите симптоми на опиоидна токсичност вклучуваат конфузија, поспаност, плитко дишење, мали зеници, гадење, повраќање, запек и губење на апетитот. Во тешки случаи, таа може да вклучува симптоми на циркулаторна и респираторна депресија, коишто можат да бидат опасни по животот и во многу ретки случаи се фатални. Проценките на преваленцата на ултра брзи метаболитатори кај различните популации се сумирани подолу:

Популација	Преваленца %
Африканско/Етиописка	29%
Афроамериканска	3,4% до 6,5%
Азиска	1,2% до 2%
Кавкаска	3,6% до 6,5%
Грчка	6,0%
Унгарска	1,9%
Северно Европска	1% до 2%

Постоперативна употреба кај деца

Во објавената литература постојат извештаи дека трамадол, даден постоперативно кај деца по тонзилектомија и/или аденоидектомија за опструктивна носна апнеа, довел до ретки но опасни по живот несакани настани. Потребна е голема претпазливост кога трамадол се администрира кај деца за постоперативно ублажување на болката и третманот треба да биде придружен со



внимателно следење на симптомите на опиоидна токсичност, вклучително и респираторна депресија.

Деца со нарушена респираторна функција

Трамадол не се препорачува за употреба кај деца каде што може да биде компрометирана респираторната функција, вклучувајќи невромускулни нарушувања, тешки срцеви или респираторни состојби, инфекции на горниот респираторен тракт или белите дробови, повеќекратна траума или обемни хируршки процедури. Овие фактори можат да ги влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, односно “не содржи натриум”.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Трамадол растворот за инјектирање или инфузија не треба да се користи во комбинација со MAO инхибитори (погледнете во точка 4.3).

Кај пациенти третирани со MAO инхибитори во последните 14 дена пред употребата на опиоидот петидин, биле забележани интеракции на централниот нервен систем, респираторната и кардиоваскуларната функција, што биле опасни по животот. Истите интеракции со MAO инхибиторите не можат да се исклучат за време на третманот со Трамадол растворот за инјектирање или инфузија.

Истовремената администрација на Трамадол растворот за инјектирање или инфузија со други лекови со депресивно дејство на централниот нервен систем, вклучително и алкохол, може да ги потенцира несаканите дејства на ЦНС (погледнете во точка 4.8).

Резултатите од фармакокинетските студии досега покажаа дека при истовремена или претходна администрација на циметидин (ензимски инхибитор) веројатно нема да дојде до појава на клинички значајни интеракции. Истовремената или претходната администрација на карбамазепин (ензимски индуктор) може да го намали аналгетското дејство и да го скрати времетраењето на дејството.

Истовремената употреба на опиоиди со седативни лекови како што се бензодиазепини или сродни лекови го зголемува ризикот од седација, респираторна депресија, кома и смрт поради адитивното депресивно дејство на ЦНС. Дозата и времетраењето на истовремената употреба треба да бидат ограничени (погледнете во точка 4.4).

Трамадолот може да предизвика конвулзии и да го зголеми потенцијалот на селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), трицикличните антидепресиви, антипсихотиците и другите лекови кои го намалуваат прагот на грчеви (како бупропион, миртазапин, тетраhydroканабинол) да предизвикаат конвулзии.

При истовремена употреба на трамадол со серотонергични лекови, како што се селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), MAO инхибиторите (погледнете во точка 4.3), трицикличните антидепресиви и миртазапин, може да настане серотонински синдром, една потенцијално животно-загрозувачка состојба (погледнете во точките 4.4 и 4.8).

Потребна е претпазливост при истовремена терапија со трамадол и кумарински деривати (на пр. варфарин) поради извештаите за зголемен INR со големо крварење и ехимози кај некои пациенти.

Други активни супстанции за кои е познато дека го инхибираат CYP3A4, како што се кетоконазол и еритромицин, може да го инхибираат метаболизмот на трамадолот (N-



деметилација), а веројатно и метаболизмот на активниот О-деметиран метаболит. Клиничкото значење на оваа интеракција не е познато (погледнете во точка 4.8).

Во мал број на студии, пред или постоперативната употреба на антиеметичкиот 5-НТЗ антагонист ондансетрон ја зголемила потребата од трамадол кај пациенти со постоперативна болка.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Во студиите кај животни со трамадол, при многу високи дози биле откриени несакани дејства врз развојот на органите, осификацијата и неонаталната смртност. Не биле забележани тератогени ефекти. Трамадол ја преминува плацентата. Нема доволно достапни докази за безбедноста на трамадол при бременоста кај луѓето. Затоа Трамадол растворот за инјектирање или инфузија не треба да се користи кај бремени жени.

Трамадол, администриран пред или за време на раѓањето, не влијае на контрактилноста на матката. Кај новороденчињата може да предизвика промени во респираторната стапка кои вообичаено не се клинички значајни. Хроничната употреба за време на бременоста може да доведе до неонатални симптоми на повлекување.

Доене

Приближно 0,1% од мајчината доза на трамадол се излачува во мајчиното млеко. Во непосредниот период по породувањето, за перорална дневна доза земена од страна на мајката до 400 mg, тоа одговара на средна количина на трамадол што е внесен од страна на доенчињата од 3% од дозата, прилагодена според телесната тежина на мајката. Поради оваа причина, трамадол не треба да се користи за време на лактацијата, или алтернативно, доењето треба да се прекине за време на третманот со трамадол. Прекилот на доењето вообичаено не е потребен по единечна доза на трамадол.

Плодност

Постмаркетиншкото следење не укажува на ефект на трамадол врз плодноста. Во студиите кај животни не бил забележан ефект на трамадол врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Дури и кога се користи во согласност со упатствата, Трамадол растворот за инјектирање или инфузија може да предизвика несакани дејства како што се поспаност и зашеметеност и затоа може да им влијае на реакциите до тој степен што може да ја загрози безбедноста на патиштата или ракувањето со машини. Ова особено се однесува доколку се зема во комбинација со алкохол и други психотропни супстанции.

4.8 Несакани дејства

При проценката на несаканите дејства фреквенциите се дефинирани на следниов начин:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),
- многу ретки ($< 1/10\ 000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите на честота, несаканите дејства се претставени по редослед од поголема кон помала тежина.



Најчестите несакани дејства коишто се појавуваат за време на третманот со Трамадол растворот за инјектирање или инфузија од 50 mg или Трамадол растворот за инјектирање или инфузија од 100 mg се гадење и зашеметеност, кои се појавуваат кај повеќе од 1 на 10 пациенти.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: Алергиски реакции (на пр. диспнеа, бронхоспазам, отежнато дишење, ангионевротски едем) и анафилакса.

Испитувања

Ретки: Зголемување на крвниот притисок.

Васкуларни нарушувања

Помалку чести: Ефекти врз кардиоваскуларната регулација (постурална хипотензија или кардиоваскуларен колапс). Овие несакани реакции може да се појават особено при интравенска администрација и кај пациенти коишто се под физички стрес.

Кардијални нарушувања

Помалку чести: Ефекти врз кардиоваскуларната регулација (палпитации, тахикардија). Овие несакани реакции може да се појават особено при интравенска администрација и кај пациенти коишто се под физички стрес.

Ретки: брадикардија.

Испитувања

Ретки: Зголемување на крвниот притисок.

Васкуларни нарушувања

Помалку чести: Ефекти врз кардиоваскуларната регулација (постурална хипотензија или кардиоваскуларен колапс). Овие несакани реакции може да се појават особено при интравенска администрација и кај пациенти коишто се под физички стрес.

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: Зашеметеност.

Чести: главоболка, поспаност.

Ретки: парестезија, тремор, неволни мускулни контракции, абнормална координација, синкопа, нарушувања на говорот.

Конвулзии се појавиле главно по администрација на високи дози на трамадол или по истовремен третман со лекови коишто може да го намалат прагот на напади (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

Непознати: Серотонински синдром.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Ретки: Промени во апетитот.

Непознати: Хипогликемија.

Психијатриски нарушувања

Ретки: халуцинации, конфузија, нарушувања на спиењето, делириум, анксиозност и кошмари.

Може да се појават несакани психички дејства по администрацијата на Трамадол растворот за инјектирање или инфузија, коишто се разликуваат поединечно по интензитет и природа (во зависност од личноста и времетраењето на третманот).

Тие вклучуваат промени во расположението (обично еуфорично расположение, повремено дисфорија), промени во активноста (обично потиснување, повремено зголемување) и промени во когнитивниот и сензорниот капацитет (на пр., однесување при одлучување, нарушувања на перцепцијата).

Може да се појави зависност од лекот.

Симптомите на реакциите на повлекување, слични на опијати, може да се појават на следниов начин: агитација, анксиозност, нервоза, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми. Други симптоми кои многу ретко се забележани при прекилот на третманот со трамадол вклучуваат: напади на паника, тешка анксиозност, халуцинации, парестезија, тинитус и невообичаени симптоми на ЦНС (на пример, конфузија, заблуди, деперсонализација, дереализација, параноја).

Нарушувања на очите

Ретки: миоза, заматен вид, мидријаза.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Ретки: респираторна депресија, диспнеа.

<p><u>Доколку значително се надминат препорачаните дози и истовремено се администрираат и други супстанции со централно депресивно дејство (погледнете во точка 4.5), може да се појави респираторна депресија.</u></p> <p><u>Пријавено е влошување на астмата, иако не е утврдена причинско-последична врска.</u></p> <p><u>Непознати: икање.</u></p>
<p><u>Гастроинтестинални нарушувања</u></p> <p><u>Многу чести: гадење.</u></p> <p><u>Чести: повраќање, запек, сува уста.</u></p> <p><u>Помалку чести: нагон за повраќање, гастроинтестинален дискомфорт (на пр. притисок во стомакот, надуеност), дијареја.</u></p>
<p><u>Хепатобилијарни нарушувања</u></p> <p><u>Во неколку изолирани случаи, било забележано зголемување на вредностите на ензимите на црниот дроб во временска поврзаност со терапевтската употреба на трамадол.</u></p>
<p><u>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</u></p> <p><u>Чести: хиперхидроза.</u></p> <p><u>Помалку чести: кожни реакции (на пр. чешање, црвенило на кожата, уртикарија).</u></p>
<p><u>Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво</u></p> <p><u>Ретки: Моторна слабост.</u></p>
<p><u>Ренални и уринарни нарушувања</u></p> <p><u>Ретки: Нарушувања на мокрењето (дизурија и уринарна ретенција).</u></p>
<p><u>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</u></p> <p><u>Чести: замор.</u></p>

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Во принцип, при интоксикација со трамадол треба да се очекуваат симптоми што се слични на симптомите на другите аналгетици со централно дејство (опиоиди). Тука се особено вклучени миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушувања на свеста до кома, конвулзии и респираторна депресија до респираторен застој. Бил пријавен и серотонински синдром.

Третман

Се применуваат општите итни мерки. Држете го респираторниот тракт прооден (аспирација!), одржувајте го дишењето и циркулацијата во зависност од симптомите. Противотров за респираторната депресија е налоксон. Во експериментите со животни, налоксонот немал ефект врз конвулзиите. Во такви случаи, треба да се дава интравенски дијазепам.

Трамадолот само минимално се елиминира од серумот со помош на хемодијализа или хемофилтрација. Затоа, третманот на акутната интоксикација со Трамадол растворот за инјектирање или инфузија само со хемодијализа или хемофилтрација не е погоден за детоксикација.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика



Фармакотерапевтска група: Аналгетици, други опијати, АТС код: N02AX02.

Механизам на дејство

Трамадол е опиоиден аналгетик со централно дејство. Тој е неселективен чист агонист на μ , δ и κ опиоидните рецептори со повисок афинитет за μ рецепторот. Други механизми коишто можат да придонесат за неговото аналгетско дејство се инхибиција на невронското преземање на норадреналин и подобрување на ослободувањето на серотонин.

Клиничка ефикасност и безбедност

Трамадол има антитусивно дејство. За разлика од морфинот, аналгетските дози на трамадол во широк опсег немаат депресивно респираторно дејство. Исто така гастроинтестиналниот мотилитет е помалку засегнат. Ефектите врз кардиоваскуларниот систем имаат тенденција да бидат мали. Јачината на трамадол била пријавена дека е 1/10 (една десетина) до 1/6 (една шестина) од онаа на морфинот.

Педијатриска популација

Ефектите од ентералната и парентералната администрација на трамадол биле испитани во клиничките испитувања во кои биле вклучени повеќе од 2000 педијатриски пациенти на возраст од новороденче до 17-годишна возраст. Индикациите за третман на болката, што биле проучувани во тие испитувања, вклучувале болка по операција (главно абдоминална), по хируршко вадење на заби, поради фрактури, изгореници и трауми, како и други болни состојби за кои веројатно ќе биде потребен аналгетски третман од најмалку 7 дена.

При единечни дози до 2 mg/kg или повеќекратни дози до 8 mg/kg на ден (до максимум 400 mg на ден) било откриено дека трамадол е поефикасен во однос на плацебо, и поефикасен или еднакво ефикасен на парацетамол, налбуфин, петидин или мала доза на морфин. Спроведените испитувања ја потврдија ефикасноста на трамадол. Безбедносниот профил на трамадол бил сличен кај возрастни и педијатриски пациенти постари од 1 година (погледнете во точка 4.2).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Повеќе од 90% од трамадолот се апсорбира по перорална администрација. Просечната апсолутна биорасположивост е приближно 70%, без оглед на истовремениот внес на храна. Разликата помеѓу апсорбируваниот и достапниот неметаболизиран трамадол веројатно се должи на нискиот ефект на првиот премин. Ефектот на првиот премин по перорална администрација е најмногу 30%.

Дистрибуција

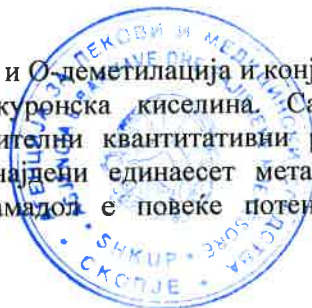
По перорална употреба на 100 mg трамадол во течна форма, максималните концентрации во плазмата по 1,2 часа изнесуваат $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml. По истата доза во цврста перорална форма, максималните концентрации во плазмата по 2 часа се $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Трамадолот има висок афинитет за ткивата ($V_{d,\beta} = 203 + 40$ l). Тој се врзува за плазматските протеини во серумот за приближно 20%.

Трамадол ги преминува крвно-мозочните и плацентарните бариери. Многу мали количини на супстанцијата и неговиот О-дезметил дериват се пронаоѓаат во мајчиното млеко (0,1% и 0,02% соодветно на примената доза).

Биотрансформација

Кај луѓето, трамадолот главно се метаболизира со помош на N- и O-деметилација и конјугација на производите на O-деметилацијата со помош на глукуронска киселина. Само O-дезметилтрамадол е фармаколошки активен. Постојат значителни квантитативни разлики помеѓу другите метаболити. Досега во урината биле пронајдени единаесет метаболити. Експериментите со животни покажале дека O-дезметилтрамадол е повеќе потентен од



матичната супстанција за фактор 2 - 4. Неговиот полуживот $t_{1/2,\beta}$ (6 здрави доброволци) е 7,9 часа (опсег 5,4 - 9,6 часа) и е приближен на полуживотот на трамадол.

Инхибицијата на еден или на двата типа на изоензими CYP3A4 и CYP2D6 што се вклучени во биотрансформацијата на трамадол може да влијае на плазматската концентрација на трамадол или на неговиот активен метаболит.

Елиминација

Трамадолот и неговите метаболити речиси целосно се излучуваат преку бубрежите. Кумулативната уринарна екскреција изнесува 90% од вкупната радиоактивност на администрираната доза. Полуживотот на елиминација $t_{1/2, \beta}$ е приближно 6 часа, без оглед на начинот на администрација. Кај пациентите што се постари од 75 години, тој може да биде продолжен за фактор од приближно 1,4. Во случаи на нарушена хепатална и бубрежна функција, полуживотот може да биде малку продолжен. Кај пациенти со цироза на црниот дроб, полуживотот на елиминација е $13,3 \pm 4,9$ часа (трамадол) и $18,5 \pm 9,4$ часа (О-дезметилтрамадол), а во екстреман случај 22,3 часа и 36 часа соодветно. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс < 5 ml/min) вредностите изнесувале $11 \pm 3,2$ часа и $16,9 \pm 3$ часа, а во екстреман случај 19,5 часа и 43,2 часа соодветно.

Линеарност/нелинеарност

Трамадолот има линеарен фармакокинетски профил во рамки на терапевтскиот дозен опсег.

Фармакокинетска/фармакодинамска врска(и)

Врската помеѓу серумските концентрации и аналгетското дејство зависи од дозата, но може значително да варира во изолирани случаи. Серумската концентрација од 100 - 300 ng/ml е најчесто ефикасна.

Педијатриска популација

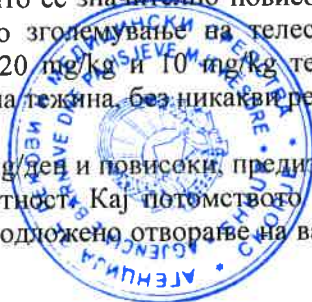
За фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол по единечна и повеќекратна перорална администрација кај испитаници на возраст од 1 година до 16 години било утврдено дека е генерално слична на онаа кај возрасните, по прилагодувањето на дозата според телесната тежина, но со повисока варијабилност помеѓу испитаниците од децата на возраст од 8 години и помлади.

Кај децата помлади од 1 година, фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол била испитана, но не е целосно утврдена. Информациите од студиите што ја вклучуваат оваа возрасна група, покажуваат дека стапката на формирање на О-дезметилтрамадол преку CYP2D6 континуирано се зголемува кај новороденчињата и се претпоставува дека нивоата на активност на CYP2D6 што ги имаат возрасните се достигнуваат на возраст од приближно 1 година. Покрај тоа, незрелите системи за глукуронидација и неразвиената бубрежна функција може да доведат до бавна елиминација и акумулација на О-дезметилтрамадол кај децата на возраст под 1 година.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

При повторена перорална и парентерална администрација на трамадол во текот на 6 до 26 недели кај стаорци и кучиња и перорална администрација во текот на 12 месеци кај кучиња, во хематолошките, клиничко-хемиските и хистолошките испитувања не биле пронајдени докази за било какви промени што се поврзани со супстанцијата. Манifestациите на централниот нервен систем се појавиле само по високи дози што се значително повисоки од терапевтскиот опсег: немир, саливација, конвулзии и намалено зголемување на телесната тежина. Стаорците и кучињата толерирале перорални дози од 20 mg/kg и 10 mg/kg телесна тежина соодветно, а кучињата ректални дози од 20 mg/kg телесна тежина без никакви реакции.

Кај стаорци, дозите на трамадол од 50 mg/kg/ден и повисоки, предизвикале токсични ефекти кај женките и ја зголемиле неонаталната смртност. Кај потомството се појавила ретардација во форма на нарушувања на осификацијата и одложено отворање на вагината и очите. Машката и



женската плодност не биле нарушени. Кај зајакците биле забележани токсични ефекти кај женките при дози од 125 mg/kg и повисоки и скелетни аномалии кај потомството.

Во некои in-vitro системи за тестирање биле пронајдени докази за мутагени дејства. Во in-vivo студиите не биле забележани такви дејства. Според досегашните сознанија, трамадолот може да се класифицира како немутаген.

Студии за тумороген потенцијал на трамадол хидрохлорид биле спроведени кај стаорци и глувци. Во студијата кај стаорци не биле пронајдени докази за зголемување на инциденцата на тумори поврзана со супстанцијата. Во студијата кај глувци, имало зголемена инциденца на аденоми на клетките на црниот дроб кај мажјаците (дозно зависно, незначително зголемување од 15 mg/kg па нагоре) и зголемување на белодробните тумори кај женките од сите дозни групи (значително, но не дозно зависно).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

безводен натриум ацетат
вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Трамадол растворот за инјектирање се инкомпатибилни со следните раствори за инјектирање: диазепам, флуниразепам, глицерил тринитрат и некои нестероидни анти-инфламаторни лекови (диклофенак, индометацин, фенилбутазон).

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Ампула (Ph. Eur. стакло тип I): 5 ампули од 1 ml раствор за инјектирање/инфузија, во пакување.
Ампула (Ph. Eur. стакло тип I): 5 ампули од 2 ml раствор за инјектирање/инфузија, во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, бр. 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

5 ампули од 1 ml:

5 ампули од 2 ml:



9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 29.06.1995

Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2024

