

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Tramadol – Трамадол тврди капсули 50 mg
Tramadol – Трамадол перорални капки, раствор 100 mg/1 ml

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Трамадол тврди капсули 50 mg
Секоја тврда капсула содржи 50 mg трамадол хидрохлорид.

Трамадол перорални капки, раствор 100 mg/1 ml
Секој 1 ml од растворот (40 капки) содржи 100 mg трамадол хидрохлорид.
Секој 1 ml од растворот (притискање на мерната пумпа 8 пати) содржи 100 mg трамадол хидрохлорид.

Екципиенси со познат ефект: сахароза (200 mg/ml) (само во пероралните капки).
За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда капсула.
Капсулите се бело сини; капсулите содржат бел прашок.

Перорални капки, раствор.
Капките се бистри, безбоен до бледо кафен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Умерена до тешка акутна или хронична болка, на пр. болка поради повреди (рани, фрактури), тешки невралгии, болка поради тумори и миокарден инфаркт, болка за време на дијагностички и терапевтски процедури.

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.

Препораки за дозирање:

Возрасни и деца над 14 годишна возраст:

Капсули: 1 капсула со течност; ако одговорот не е задоволителен, дозата може да се повтори за 30 до 60 минути.

Капки: 20 капки (50 mg) или притискање на мерната пумпа 4 пати со течност или на шеќерна коцка; ако одговорот не е задоволителен, дозата може да се повтори за 30 до 60 минути. Пред

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

употреба на мерната пумпа за прв пат, треба да се притисне неколку пати за да се исполни механизмот на пумпата со раствор.

Педијатриска популација

Деца на возраст од 1 до 14 години:

Капки: доза од 1 mg/kg до 2 mg/kg телесна тежина. Дозите може да се повторуваат на интервали од 4 до 6 часа.

Не се препорачува употреба на дневни дози поголеми од 400 mg кај возрасните, освен за ублажување на болка кај пациенти со малигни заболувања и кај оние со тешки постоперативни болки кај кои дневните дози може да се зголемат до 600 mg.

Ренална инсуфициенција/дијализа и хепатални нарушувања

Кај пациентите со ренална и/или хепатална инсуфициенција, елиминацијата на трамадол е одложена. Кај овие пациенти, потребно е внимателно продолжување на дозните интервали во согласност со потребите на пациентот.

Геријатриски пациенти

Вообичаено не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти до 75 годишна возраст без клинички манифестна хепатална или ренална инсуфициенција. Кај постари пациенти над 75 години, елиминацијата може да е пролонгирана. Затоа, ако е потребно, дозниот интервал треба да се продолжи во согласност со потребите на пациентот. Кај пациентите над 75 годишна возраст, не се препорачуваат дневни дози повисоки од 300 mg.

Трамадол не треба да се употребува подолго од она што е навистина неопходно за третман на болката.

Долготрајната терапија со Трамадол мора да се одвива под внимателен медицински надзор.

Начин на администрација

Перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиентите од точка 6.1.

Акутни интоксикации со депресори на централниот нервен систем (алкохол, антидепресиви, антипсихотици, седативи, анксиолитици, хипнотици).

Истовремена терапија со инхибитори на моноамино оксидазата (МАО инхибитори) или терапија со МАО инхибитори во последните 14 дена.

Лекот не треба да се дава кај деца до 1 година.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

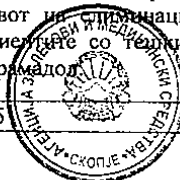
Потребна е претпазливост при употреба на трамадол кај пациенти со зголемена осетливост на опијати. Треба да се одбегнува администрација на трамадол кај пациенти склони кон зависности (алкохолизам, зависност од таблети, зависност од дроги).

Кај пациентите со конвулзии се препорачува внимателен надзор за време и некое време по терапијата.

Трамадол не е соодветна замена кај пациенти зависни од опијати.

Кај пациенти со ренални нарушувања (креатинин клиренс помал од 0.5 ml/s), полу-животот на елиминација е подолг, па затоа се препорачува продолжување на дозниот интервал.

Кај пациенти со хепатални нарушувања, намалениот хепатален клиренс предизвикува зголемени серумски концентрации и продолжен полу-живот на елиминација, па затоа се препорачува продолжување на дозниот интервал. Кај пациентите со тешки хепатални или ренални нарушувања, не се препорачува употреба на лекот Трамадол.



1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Потребна е претпазливост при употреба на трамадол кај пациенти со зголемен интракранијален притисок (на пример, при повреди на главата) или тешки пулмонални заболувања.

Пероралните капки содржат сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Не се препорачува употреба на Трамадол заедно со MAO инхибитори или две недели по прекин на терапијата со MAO инхибитори.

Доколку трамадол се администрира заедно со лекови со централно дејство (анестетици, антидепресиви, антипсихотици, седативи, анксиолитици, хипнотици) или алкохол, можно е синергистичко дејство кое се манифестира со зголемена седација или посилено аналгетско дејство.

Истовремената терапија со карбамазепин го зголемува метаболизмот на трамадол, па затоа потребни се повисоки дози на трамадол.

Трамадол 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, тетрахидроканабиол) 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 серотонинска токсичност. Најверојатно се работи за серотонински синдром, кога ќе се забележи некоја од следните состојби:

- Спонтан клонус;
- Индуцибилен или окуларен клонус со агитација или дијафореза;
- Тремор или хиперрефлексија;
- Хипертонија и телесна температура > 38°C и индуцибилен или окуларен клонус.

Повлекувањето на серотонергичните лекови од терапијата вообичаено придонесува за брзо подобрување на состојбата. Терапијата зависи од видот и тежината на симптомите.

Потребна е претпазливост при истовремена терапија со трамадол и кумарини (на пр. варфарин) поради ризикот за зголемување на INR (international normalized ratio) и ехимози.

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

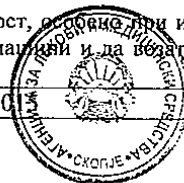
Не беше испитувана безбедноста за употреба на овој лек при бременоста. Високите дози може да имаат штетни ефекти врз фетусот и новороденчето. Администрација е дозволена само со внимателен медицински надзор при поединечни итни случаи кога очекуваната корист за мајката го оправдува ризикот за фетусот.

Доене

При доене, треба да се има во предвид дека околу 0,1% од лекот се излачува во мајчиното млеко. При еднакратна доза на Трамадол вообичаено не е потребен прекин на доењето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Трамадол има силен ефект врз психофизичката способност, особено при истовремено земање со алкохол. Затоа, пациентите не смеат да ракуваат со машини и да возат моторни возила за време на терапијата.



1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со Трамадол се класифицирани во следните групи по редослед на честота:

- 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.

Честота на несакани дејства поделена по поединечни органски системи:

Нарушувања на метаболизмот и исхраната <i>Помалку чести:</i> анорексија.
Психијатриски нарушувања <i>Помалку чести:</i> анксиозност, конфузија, поспаност. <i>Ретки:</i> еуфорија, емоционална нестабилност, нарушено спиење, когнитивни нарушувања, халуцинации, амнезија.
Нарушувања на нервниот систем <i>Многу чести:</i> зашеметеност. <i>Чести:</i> вртоглавица, главоболка. <i>Ретки:</i> нарушена координацијата, конвулзии, парестезии, тремор, нарушена концентрација.
Кардијални нарушувања <i>Ретки:</i> тахикардија, палпитации, кардиоваскуларен колапс.
Васкуларни нарушувања <i>Помалку чести:</i> вазодилатација. <i>Ретки:</i> синкопа, ортостатска хипотензија, хипертензија.
Нарушувања на очите <i>Помалку чести:</i> нарушен вид.
Гастроинтестинални нарушувања <i>Многу чести:</i> гадење. <i>Чести:</i> опстипација, повраќање, дијареа, сува уста. <i>Помалку чести:</i> диспепсија, стомачна болка, гасови. <i>Ретки:</i> нарушено голтање.
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво <i>Чести:</i> потење. <i>Помалку чести:</i> кожен исип, пруритус. <i>Ретки:</i> ангиоедем, уртикарија.
Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво <i>Ретки:</i> зголемен мускулен тонус.
Ренални и уринарни нарушувања <i>Помалку чести:</i> уринарна ретенција, често уринирање. <i>Ретки:</i> дисурија.
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација <i>Ретки:</i> неправилно движење, астенија.
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите <i>Помалку чести:</i> знаци на менопауза, менструални нарушувања.
Испитувања <i>Ретки:</i> губиток на телесна тежина.



1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Во случај на појава на тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

При дози значително поголеми од препорачаните, може да се појават знаци на интоксикација: нарушена свест (вклучувајќи и кома), генерализирани конвулзии, хипотензија, тахикардија, стеснати/проширени зеници, респираторна депресија.

При тешка интоксикација со губење на свеста и плитко дишење, треба да се администрира налоксон, додека при конвулзии треба да се даде интравенски диазепам.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство и фармакодинамски ефекти

Трамадол овозможува аналгезија на два начина: со предизвикување на слаба стимулација на централниот систем за инхибиција на болката преку врзување со μ -опијатните рецептори при што се намалува чувството на болка и преку десцендентниот моноаминергичен систем со зголемување на инхибицијата на трансферот на болката во спиналниот јазол. Аналгетското дејство е резултат на синергистичката активност од двата начина на дејство. Интензитетот на аналгетското дејство е компарабилен со петидин и кодеин и е 10 пати послаб од морфин.

Трамадол во терапевтски дози практично нема ефект врз кардиоваскуларниот систем (нема депресивно дејство и не го зголемува притисокот во пулмоналната артерија), не предизвикува спазми на мазните мускули ниту ослободување на хистамин, па затоа анафилактичните реакции се ретки. Неговиот ефект врз дишењето е минимален и може да се забележи само при повисоки дози. Исто така, многу ретко се развива зависност и толеранција.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По орална администрација, трамадол брзо и скоро целосно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Просечната орална биорасположливост е приближно 75%. Истовременото земање со храна нема значајно влијание врз стапката и степенот на апсорпција. Серумската концентрација од 100 ng/l (најниска ефикасна аналгетска концентрација) се јавува за околу 0.7 часа по администрацијата и се одржува околу 9 часа.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција по орална и интравенска администрација кај млади здрави волонтери беше 306 и 203 литри, соодветно. Врзувањето за плазматските протеини е 20%. Трамадол ја минува плацентата и концентрациите во умбиликалната крв се 80% од оние во мајчината крв.

Биотрансформација

Околу 85% од трамадол се метаболизира. Трамадол се метаболизира преку N- и O-деметилација. Покрај O-деметилираниот метаболит (M_1), сите метаболити се фармаколошки неактивни. Иако студиите кај животни покажаа поголемо врзување на M_1 метаболитот за μ -опијатните рецептори во споредба со трамадолот, M_1 метаболитот не покажа аналгетско дејство во испитувањата спроведени кај здрави волонтери.

Елиминација



1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

90% од трамадол и неговите метаболити се излачуваат преку бубрезите, а остатокот се излачува преку фецесот. Полу-животот на елиминација е 5 до 6 часа и е еднаков и за трамадолот и за неговите метаболити.

При нарушена ренална функција, стапката и степенот на екскреција се намалени, па затоа се препорачуваат подолги интервали помеѓу дозите кај пациенти со креатинин клиренс помал од 0.5 ml/s.

Метаболизмот на трамадол и M₁ е намален кај пациентите со тешка хепатална цироза, па затоа дозирањето треба соодветно да се прилагоди.

Кај пациенти над 75 годишна возраст, максималните концентрации во крвта се благо зголемени и полу-животот на елиминација е продолжен, па затоа потребно е прилагодување на дозирањето.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Аналгетското дејство и безбедноста на трамадол беа демонстрирани во предклинички студии спроведени кај бројни животински видови.

Трамадол е аналгетик со централно дејство кој има опијатно агонистички својства и добра толерабилност; не предизвикува толеранција и зависност. Предклиничките студии за безбедност, односно студиите за акутна токсичност и студиите за токсичност при повторено дозирање, покажаа дека трамадол предизвикува промени во однесувањето и има влијание врз централниот нервен систем само во дози значајно повисоки од терапевтските. Трамадол нема мутагени и канцерогени ефекти и не влијае врз репродукцијата кај лабораториските животни.

Ефектите во не-клиничките студии беа забележани само при изложувања за кои се смета дека се доволно поголеми од максималните дози кај луѓето што укажува на мала значајност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Тврди капсули

- *Јадро на капсулата:*

микрокристална целулоза (E460)

натриум скроб гликолат

талк (E553b)

магнезиум стеарат (E572)

- *Обвивка на капсулата:*

титанум диоксид (E171)

индиготин (E132)

желатин (E441)

Перорални капки, раствор

сахароза

пропилен гликол (E1520)

калиум сорбат (E202)

полисорбат 20 (E432)

сахарин натриум

глицерол (E422)

есенцијално масло од пеперминт

есенцијално масло од анасон

пречистена вода



1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Тврди капсули: 5 години.

Перорални капки, раствор: 5 години.

6.4 Начин на чување

Тврди капсули

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

Перорални капки, раствор

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Тврди капсули

Блистер (Alu фолија, PVC фолија): 20 тврди капсули (2 блистери со 10 капсули), во кутија.

Перорални капки, раствор

Шише (жолтеникаво-кафено стакло, Ph. Eur тип III), пластична капалка, пластично капаче: 10 ml раствор, во кутија.

Шише (жолтеникаво-кафено стакло, Ph. Eur тип I), одмерна пумпица, капаче: 96 ml раствор, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Тврди капсули:

Перорални капки (10 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

