

TRODON

Таблети со продолжено ослободување 100 mg

Таблети со продолжено ослободување 200 mg

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ
НА

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

TRODON▲ / ТРОДОН▲

tramadol hydrochloride

Таблети со продолжено ослободување 100 mg

Таблети со продолжено ослободување 200 mg

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- TRODON 100 mg таблети со продолжено ослободување
- TRODON 200 mg таблети со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

TRODON 100 mg таблети со продолжено ослободување

Една таблета содржи

Трамадол хидрохлорид 100 mg

TRODON 200 mg таблети со продолжено ослободување

Една таблета содржи

Трамадол хидрохлорид 200 mg

За комплетната листа на ексципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети со продолжено ослободување.

Округла, биконвексна филм таблета со бела до речиси бела боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекување и превенција на умерена до тешка болка.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирањето треба да се прилагоди на интензитетот на болката и индивидуалниот одговор на пациентот на лекот.



Во колку не е поинаку пропишано, лекот Трамадол се дозира на следниот начин

Возрасни и адолесценти (над 12 години)

Вообичаената почетна доза е 50 mg до 100 mg трамадол хидрохлорид 2 пати на ден, обично наутро и навечер.

Во колку оваа доза не е доволна за смирување на болката, дозата треба постепено да се зголемува до 150-200 mg трамадол хидрохлорид два пати на ден.

Трамадол таблетата треба да се проголта цела, со доста течност и без да се цвака, без оглед на времето на оброкот.

Во терапијата треба да се користи најмалата ефективна доза. Дневната доза од 400 mg трамадол хидрохлорид не треба да се надмине освен кај одредени клинички состојби.

Трамадол под никаков услов не треба да се користи подолго отколку што е неопходно. При долготрајна терапија која е условена од природата и тежината на болеста, неопходно е редовно и внимателно следење на пациентот (вклучувајќи и повремено прекинување на терапијата ако е неопходно), како би се утврдило во која мера е потребно продолжување на терапијата.

Деца

Лекот трамадол не треба да се користи кај деца помлади од 12 години.

Постари пациенти

Прилагодување на дозата не е потребно кај постарите пациенти (до 75 годишна возраст), кај кои не постојат клинички знаци за хепатална или ренална инсуфициенција. Кај пациенти постари од 75 години, елиминацијата на лекот може да биде продолжена поради што мора да се продолжи интервалот на давање на лекот. Периодот помеѓу две дози се зголемува индивидуално.

Пациенти со инсуфициенција на хепарот или бубрезите/пациенти на дијализа

Кај пациенти со тешка хепатална или ренална инсуфициенција примената на трамадол не се препорачува. Во случај на умерена форма на ренална или хепатална инсуфициенција, елиминацијата на трамадол може да биде продолжена, поради што треба да се разгледа можноста за зголемување на интервалот помеѓу две дози на лекот.

Лекот Трамадол е наменет за возрасни и деца постари од 12 години



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Трамадол е контраиндициран во следните ситуации:

- Преосетливост на трамадол, кон било кон било која друга составна компонента на лекот (види дел 6.1).
- Акутна интоксикација со алкохол, хипнотици, централни аналгетици, опиоидни аналгетици и психотропни лекови.
- Истовремена примена со МАО инхибитори или во интервал до 2 недели по прекинувањето на терапијата со овој лек (види дел 4.5).
- Епилепсија, која не е адекватно контролирана со соодветна терапија.
- Во случај на одвикнување (апстиненцијален синдром) од наркотици.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Трамадол таблетите со продолжено ослободување со посебна претпазливост треба да се користат кај пациенти со опиоидна зависност, кај пациенти со повреди на главата, во состојба на шок, кај пациенти со нарушување на свеста од различно потекло, нарушена функција на респираторниот центар, зголемен интракранијален притисок.

Кај пациенти со преосетливост на опијати овој лек треба со претпазливост да се користи.

Претпазливост е потребна и кога лекот се применува кај пациенти со респираторна депресија, или ако истовремено се користат лекови кои се депресори на CNS (види дел 4.5), или кога препорачаната доза треба значајно да се надмине (види дел 4.9), со оглед на тоа што во овие состојби не може со сигурност да се исклучи можноста од појава на респираторна депресија.

Регистрирани се конвулзии кај пациенти кои примале трамадол и во препорачаните дози. Ризикот се зголемува при употреба на дневни дози поголеми од препорачаните (400 mg). Трамадол може да го зголеми ризикот за појава на конвулзии кај пациенти кои употребуваат лекови за намалување на прагот за појава на конвулзии (види дел 4.5). Пациентите со епилепсија или пациентите со намален праг за појава на конвулзии може да се лекуваат со овој лек само во исклучителни случаи.

Трамадол има мал потенцијал за предизвикување на зависност. При долготрајна примена може да се развие толеранција, психичка и физичка зависност. Кај пациентите со анамнеза на злоупотреба на лекови зависност, терапијата со трамадол треба да се спроведува под строг медицински надзор и краткотрајно.

Трамадол не е погоден како замена кај пациенти зависни од опиоиди. Иако е трамадол опиоиден агонист, тој не може да ги супримира апстиненцијалните симптоми по прекинувањето на употребата на морфин.



4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Трамадол не треба да се користи истовремено со MAO инхибитори (види дел 4.3).

При употреба на MAO инхибитори во период од 14 дена пред употребата на опиоидот петидин, регистрирани се опасни по живот интеракции на ниво на централниот нервен систем, респираторниот и кардиоваскуларниот систем. Слични реакции не можат да се исклучат при употребата на трамадол и MAO инхибитори.

Истовремената примена на трамадол со други депресори на CNS, вклучувајќи и алкохол, може да доведе до потенцирање на депресорното дејство на CNS (види дел 4.8).

Резултатите од досега спроведените фармакокинетски студии покажале дека не постојат клинички значајни интеракции со циметидин (инхибитор на ензими) кога тој се применува во текот или пред примената на трамадол. Истовремена или претходна примена на карбамазепин (индуктор на ензими) може да го намали аналгетскиот ефект и да го скрати делувањето на трамадол.

Комбинација на мешовити агонисти/антагонисти (пр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) и трамадол не се препорачува затоа што аналгетскиот ефект на лекот, кој има само агонистичка активност, може да биде намален во овие случаи.

Кога трамадол се применува истовремено со селективни инхибитори на превземањето на серотонин (SSRI), трициклични антидепресиви, антипсихотици и други лекови кои го намалуваат прагот за настанување на конвулзии, се зголемува ризикот од настанување на конвулзии.

Истовремената примена со серотонинергични лекови, како што се SSRI или MAO инхибитори, ретко може да доведе до појава на серотонински синдром кој може да се манифестира со конфузија, агитација, треска, потење, атаксија, хиперрефлексивност, миоклонуси и дијареа. Прекинувањето на терапијата со серотонинергичните лекови доведува до брзо подобрување. Терапијата на оваа состојба зависи од природата и тежината на симптомите.

Потребна е претпазливост при употреба на трамадол со кумарински деривати (на пример варфарин) бидејќи се пријавени случаи на зголемени вредности на INR и масивни крварења и екхимози кај некои пациенти.

Останатите активни супстанции кои може да го инхибираат CYP3A4, како што се кетоконазол или еритромицин, може да го инхибираат метаболизмот на трамадол (N-деметилација), а веројатно и метаболизмот на активниот метаболит (O-деметилација). Клиничкото значење на оваа интеракција не е



испитувано (види дел 4.8).

Во извесен број на студии, преоперативната и постоперативната примена на антиемитикот 5-HT₃ антагонист ондансетрон, ја зголемила потребата за трамадол кај пациентите со постоперативна болка.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Анималните студии со примана на високи дози на трамадол покажале дека овој лек може да влијае на органогенезата, осификацијата и неонаталниот морталитет. Не се регистрирани тератогени ефекти. Трамадол ја поминува плацентарната бариера. Со оглед на тоа дека нема доволно податоци за примената на трамадол кај бремени жени, не се препорачува примена на трамадол во текот на бременоста.

Трамадол, применет пред или во текот на пороѓајот, не влијае на контрактилноста на утерусот. Кај новороденчиња може да влијае на бројот на респирации, но тоа не е клинички значајно. Хроничната примена на трамадол во периодот на бременоста може да доведе до апстиненцијални симптоми кај новороденчето.

Трамадол и неговиот метаболит во помала количина се излучуваат во млекото. Во текот на лактацијата, околу 0.1% од дозата дадена кај мајката се излучува со млекото. Не се препорачува примена на трамадол во периодот на доење. При употреба на поединечна доза на трамадол не е потребно прекинување на доењето.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Трамадол во тераписки дози може да ги промени способностите за управување возило и ракување со машини (може да се јават поспаност и вртоглавица). Ова дејство е посебно изразено во колку истовремено се примени други психотропни супстанции, а посебно со алкохол.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчести несакани дејства се мачнина и вртоглавица и се јавуваат кај повеќе од 10% од пациентите.

Останатите несакани дејства рангирани према органскиот систем и нивната фреквенција се класифицирани со користење на следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки $> 1/10000$) вклучувајќи и излирани случаи.

Нарушувања на кардиоваскуларниот систем

Помалку чести: кардиоваскуларна регулација (палпитации, тахикардија, ортостатска хипотензија или кардиоваскуларен колапс). Овие несакани



ефекти се јавуваат посебно при интравенска администрација и кај пациенти изложени на психички стрес.

Ретки: брадикардија, хипертензија.

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: вртоглавица.

Чести: главоболка, сонливост.

Ретки: промена во апетитот, парестезија, тремор, респираторна депресија, епилептиформни конвулзии, невољни мускулни контракции, абнормална координација, синкопа.

Ако препорачаните дози се значително се надминат и истовремено се даваат и други централно депресивни супстанции (види дел 4.5), може да се јави респираторна депресија.

Епилептиформни конвулзии главно може да се јават после администрација на високи дози на трамадол или после истовремен третман со лекови кои го смалуваат конвулзивниот праг (види дел 4.4. и дел 4.1).

Психијатриски нарушувања

Ретки: халуцинации, конфузија, нарушување на спиењето, анксиозност и ноќни кошмари.

Несакани психички реакции кои може да се појават при администрација на трамадол варираат во интензитетот и природата (индивидуално и во зависност од времетраењето на терапијата) и вклучуваат промена на расположението (еуфорија, повремено и дисфорија), намалена или зголемена физичка активност, промени во когнитивниот и сензорен сензибилитет (нарушување во однесувањето, нарушување на перцепцијата). Може да се јави и зависност.

Нарушувања на окото

Ретки: заматен вид.

Непозната фреквенција: мидријаза

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Ретки: диспнеја.

Регистрирано е влошување на астмата, иако не е утврдена причинско-последична поврзаност со примената на трамадол.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Многу чести: мачнина.

Чести: повраќање, опстипација, сува уста.

Помалку чести: гадење, гастроинтестинална иритација (чувство на притисок во стомакот, надуеност), дијареја.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Чести: појачано потење.



Помалку чести: пруритус, раш, уртикарија.

Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзните ткива

Ретки: мускулна слабост.

Хепатобилијарни нарушувања

Пријавени се изолирани случаи на зголемени вредности на хепаталните ензими.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Ретко: отежнато мокрење и ретенција на урина.

Општи нарушувања.

Чести: малаксаност.

Ретко: алергиски реакции (диспнеа, бронхоспазам, свирење во градите, ангионевротски едем) и анафилакса; апстиненцијален синдром по прекинувањето на терапијата: агитација, анксиозност, нервоза, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми. Исклучително ретко може да се јават други симптоми: напад на паника, тежок степен на анксиозност, халуцинации, парестезии, тинитус и невообичаени симптоми од страна на CNS.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми на предозирање

После интоксикација со трамадол, генерално, може да се очекуваат симптоми кои се слични со симптомите при труење со други аналгетици (опиоиди) кои делуваат на CNS, како што се: миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушување на свеста до кома, конвулзии и респираторна депресија до застој на дишењето.

Терапија

Се спроведуваат општите терапевски мерки. Треба да се обезбеди проодност на дишните патишта (аспирација!), да се одржува респирацијата и циркулацијата во согласност со симптомите. Кај свесните пациенти се препорачува предизвикување на повраќање или гастрична лаважа. Антидот за депресијата на дишењето е налоксон. Во испитувањата кај животни, налоксон немал ефект на конвулзиите. Во таквите случаи треба да се даде диазепам интравенски.

Трамадол минимални се елиминира од серумот со хемодијализа или хемофилтрација. Поради тоа, третманот на акутна интоксикација со лекот трамадол преку хемодијализа и хемофилтрација не се смета соодветен за детоксикација.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Аналгетици, опиоиди, останати

АТС код: N02AX02

Трамадол е анагетик со централно дејство. Делува како неселективен агонист на μ , δ и κ -опиоидните рецептори со висок афинитет за μ рецепторите. Останатите механизми кои допринесуваат за анагетското делување се инхибиција на превземањето на норадреналин во невроните како и зголемено ослободување на серотонин.

Трамадол поседува антитусивен ефект. Спротивно на дејството на морфин, анагетските дози на трамадол во широк распон не доведуваат до респираторна депресија. Исто така, помалку е изразен и ефектот на цревната перисталтика. Ефектот на кардиоваскуларниот систем е незначителен. Јачината на трамадол е 1/10 до 1/6 од јачината на морфин.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

После перорална апликација, повеќе од 90% се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт. Средните вредности на апсолутната биорасположивост без оглед на присуството на храна изнесуваат 70%. До разликата помеѓу ресорбираниот и биорасположив неметаболизиран трамадол доаѓа поради слабиот ефект при првото преминување низ црниот дроб, кој после орална примена изнесува најмногу 30%.

Трамадол има висок афинитет за ткивата (V_d , $\beta = 203 \pm 40$ l). Врзувањето за плазматските протеини изнесува околу 20%.

По апликација на Трамадол од 100 mg таблети со продолжено ослободување, максималните концентрации во плазмата $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/ml се постигнуваат после 4.9 часа. По апликација на Трамадол од 200 mg таблети со продолжено ослободување, максималните концентрации во плазмата $C_{max} = 260 \pm 62$ ng/ml се постигнуваат после 4.8 часа.

Трамадол ја поминува хематоенцефалната и плацентарната бариера. Мошне мала количина од лекот и неговиот О-десметил метаболит се наоѓаат во млекото кај доликите (0.1%, односно 0.02%).

Полувремето на елиминација $t_{1/2 \beta}$ изнесува околу 6 часа, без оглед на начинот на примена на трамадол. Кај пациенти постари од 75 години полувремето на елиминација на трамадол може да биде продолжено околу 1.4 пати.

Кај луѓе, трамадол главно се метаболизира преку N и О-деметилација и преку



конјугација на О-деметилираниот метаболит со глюкуронската киселина. Само О-деметилираниот трамадол е фармаколошки активен. Постојат значајни интериндивидуални квантитативни разлики помеѓу другите метаболити. До сега се детектирани 11 метаболити во урината. Испитувањата кај животни покажале дека О-десметилтрамадол е за 2-4 пати појак од матичната супстанција. Неговото полувреме на елиминација $t_{1/2 \beta}$ (6 здрави доброволци) е 7.9 часа (од 5.4-9.6 часа) и е слично како и за трамадолот.

Инхибицијата на еден или на двата типа на изоензими CYP3A4 и CYP2D6 кои се вклучени во биотрансформацијата на трамадол може да влијае на концентрацијата на трамадол и неговиот активен метаболит во плазмата. До сега не се регистрирани клинички значајни интеракции.

Трамадол и неговиот метаболит речиси комплетно се излачуваат преку бубрезите. Кумулативната уринарна екскреција изнесува 90% од вкупната радиоактивност на дадената доза. Полувремето на елиминација може да биде малку подолго кај пациенти со нарушена хепатална и ренална функција. Кај пациенти со цироза на црниот дроб, полувремето на елиминација изнесува 13.3 ± 4.9 часа (за трамадол) и 18.5 ± 9.4 часа (за О-десметилтрамадол), а во еден екстреман случај 22.3 часа, односно 36 часа. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин помал од 5 ml/min) полувремето на елиминација изнесувало 11 ± 3.2 часа и 16.9 ± 3 часа, а во еден екстреман случај 19.5 часа, односно 43.2 часа.

Трамадол има линеарна фармакокинетика во опсегот на тераписките дози.

Врската помеѓу концентрацијата во серумот и аналгетскиот ефект е дозно зависна, но во изолирани случаи може значајно да варира. Обично се ефикасни концентрациите во серумот од 100 до 300 ng/ml.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

После повторувана орална и парентерална примена на трамадол кај стаорци и кучиња (во тек на 6-26 недели) и орална примена кај кучиња (во траење од 12 месеци), хематолошките, клиничко-хемиските и хистолошките испитувања не покажале настанување на промени предизвикани од супстанцијата. Манифестациите на CNS се јавиле само после големи дози, кои биле значајно поголеми од терапискиот опсег и опфаќале: немир, саливација, конвулзии и намалено добивање во телесната тежина. Стаорците и кучињата без никакви реакции ги поднесувале оралните дози од 20 mg/kg, односно 10 mg/kg, а кучињата ректалните дози од 20 mg/kg.

Кај стаорците дозите од 50mg/kg/ден имале токсично дејство на женките и го зголемиле неонаталниот морталитет. Ретардацијата на младите се манифестираше во форма на нарушена осификација и касно отварање на



вагината и очите. Супстанцата не влијаела негативно на фертилитетот кај мажјаците. После поголеми дози (50 mg/kg/ден и поголеми) кај женки почнувајќи од 125 mg/kg и поголеми кај женките е забележана помала стапка на скотност. Кај зајаците токсичното дејство се јавувало кај женките почнувајќи од 125 mg/kg и поголеми дози и регистрирани се аномалии на скелетот кај младите.

Во некои in vitro тестови докажано е мутагено дејство. Во испитувањата во in vivo услови не се регистрирани мутагени ефекти. Трамадол према досегашните сознанија може да се класифицира како немутагена супстанција.

Испитувањата на туморогениот потенцијал на трамадо хидрохлорид биле спроведени кај стаорци и глвци. Испитувањата кај стаорци не покажале зголемена зачестеност на тумори предизвикани од супстанцијата. Во испитувањата кај глвци бил регистриран пораст на фрекфенцијата на појава на аденоми на хепаталните клетки кај мажјаците (дозно зависен, несигнификантен пораст во дози од 15 mg/kg и поголеми) и пораст на фрекфенцијата на тумори на белите дробови кај женките во сите дозажни групи (сигнификантен, но не и дозно зависен).

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

TRAMADOL® 100 mg таблети со продолжено ослободување и TRAMADOL® 200 mg таблети со продолжено ослободување

Јадро

Хипромелоза 100 000 cP
Целулоза, микрокристална
Скроб, прежелатинизиран
Силициум диоксид, колоиден, безводен
Магнезиум стеарат

Обвивка

Хипромелоза 6 cP
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Титаниум диоксид E 171 C.I. 77891
Макрогол 6000

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Две (2) години од датумот на производство
Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.



TRODON

Таблети со продолжено ослободување 100 mg

Таблети со продолжено ослободување 200 mg

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот не бара посебни температурни услови на чување. Лекот да се чува во оригинално пакување заради заштита од влага.

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

TRODON 100 mg таблети со продолжено ослободување
Еден блистер (PVC/PVdC фолија/Алуминиумска фолија) со по 10 таблети од 100 mg во картонска кутија.

TRODON 200 mg таблети со продолжено ослободување
Еден блистер (PVC/PVdC фолија/Алуминиумска фолија) со по 10 таблети од 200 mg во картонска кутија.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Неупотребениот лек се уништува согласно важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО-ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ
ул.Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Р.Македонија

ПРОИЗВОДИТЕЛ

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут б.б., Вршац, Р.Србија

МЕСТО НА ПРОИЗВОДСТВО

HEMOFARM D.O.O., ул. Хајдук Вељкова бб, Шабац, Р.Србија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2012

