

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20050203

Разрешение №

П - 9728 / 31.05.2010

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТTRAMALGIN 50 mg/ml solution for injection
ТРАМАЛГИН 50 mg/ml инжекционен разтвор**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка ампула от 2 ml съдържа активно вещество трамадол хидрохлорид (tramadol hydrochloride) в количество 100 mg (50 mg/ml).

Помощни вещества: 1 ml инжекционен разтвор съдържа под 1 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

За лечение на умерени до силни болки.

4.2 Дозировка и начин на приложение**Начин на приложение**

Инжекционният разтвор се прилага бавно интравенозно (2-3 мин) или в инфузия. Може да се прилага също интрамускулно и подкожно.

Дозировка

Дозата се определя и променя в съответствие с интензитета на болката и чувствителността на отделния пациент. Ако не е предписано друго, Трамалгин се прилага по следния начин:

Възрастни и деца над 15 години

Обичайната дозировка е по 50-100 mg на всеки 4-6 часа. Максимално допустимата доза е 400 mg дневно. Тя не трябва да се превишава, с изключение на специални клинични обстоятелства. Обикновено се избира най-ниската, постигаща болкоуспокояващ ефект доза.

Пациенти в напреднала възраст

Обикновено не се налага корекция на дозата при липса на клинично проявена чернодробна или бъбречна недостатъчност при пациенти до 75 годишна възраст. Поради забавено елиминиране на лекарствения продукт при пациенти над 75-годишна възраст, при необходимост интервалът между дозите може да бъде удължен. Максимално допустима дневна доза - 300 mg.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Поради удължено елиминиране се препоръчва намаляване на единичната доза наполовина или 2 пъти увеличение на интервала между дозите (до 12 часа).

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност

Необходимо е удължаване 2 пъти на интервала между дозите (за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min дозовият интервал се увеличава до 12 часа). Максималната дневна доза е 200 mg. Да се избягва приложение на трамадол при креатининов клирънс под 10 ml/min.

Деца на възраст над 1 година

Единична доза 1-2 mg/kg телго на всеки 6-8 часа (при необходимост).

Продължителност на лечението

Трамадол не трябва да се прилага по-продължително от необходимото. При продължително приложение (поради характера и тежестта на заболяването), се препоръчва редовно мониториране.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трамадол, някои от помощните вещества или към опиати;
- Остра интоксикация или предозиране с депресанти на централната нервна система (алкохол, хипнотици, аналгетици, опиоидни или други психотропни вещества);
- При пациенти, които провеждат лечение с MAO-инхибитори или които са получавали такива през последните 15 дни (виж т. 4,5);
- Неконтролирана епилепсия при провеждано антиепилептично лечение;
- За лечение на зависимост от наркотици.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Трамадол може да се прилага с повишено внимание при пациенти с повишено вътречерепно налягане, черепни травми или нарушения в съзнанието с неустановен произход, нарушения на дихателния център или дихателната функция, както и при състояния на "остър корем" в хирургията.
- При пациенти, чувствителни към опиати, трамадол следва да се прилага много внимателно.
- Трамадол има нисък потенциал за развитие на зависимост. При продължително лечение може да се развие толерантност, физическа и психическа зависимост. При пациенти със склонност към злоупотреба или зависимост от наркотици (лекарства), лечението с трамадол трябва да се провежда само за кратки периоди под строг лекарски контрол. Трамадол не трябва да се използва като заместителна терапия при пациенти, зависими от опиати. Макар че е агонист на опиатите, трамадол не може да потисне симптомите на отнемане при отказ от морфин.
- При лечение с трамадол са наблюдавани случаи на гърчове при прием на терапевтични дози, главно при предразположени пациенти, като рискът се повишава, когато е превишавана препоръчаната дневна доза от 400 mg. Рискът от гърчове може да се повиши и при едновременна употреба с други лекарства, които намаляват гърчовия праг (виж т. 4.5). Пациенти с епилепсия или предразположени към гърчове трябва да бъдат лекувани с трамадол само при изключителни обстоятелства.
- Повишено внимание се изисква при лечение на пациенти с респираторни проблеми или с едновременно прилагане на лекарствени продукти, потискащи ЦНС (виж т. 4.5), или ако се превиши значително препоръчаната дозировка (виж т. 4.9). Възможно е повишаване на риска от поява на дихателни нарушения.
- Поради опасност от неочаквана хипотензия, респираторна недостатъчност и анафилактичен шок, при i.v. приложение на трамадол се изисква внимание, както и осигуряване на подходящи средства за реанимация.
- Трамадол инжекционен разтвор не трябва да се използва преди да се направи старателна преценка на съотношението полза/риск, произхода на болката и състоянието на пациента.
- Трамадол инжекционен разтвор трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с остра и хронична бъбречна и чернодробна недостатъчност.
- Не се препоръчва употреба на алкохол по време на лечението с трамадол.
- Трамадол инжекционен разтвор трябва да се използва винаги с повишено внимание при деца под 15-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- При едновременна употреба с морфинови агонисти-антагонисти се намалява аналгетичния ефект чрез конкурентно блокиране на рецепторите, с риск от поява на синдром на отнемане (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine).



- При едновременно приложение на трамадол с МАО-инхибитори (неселективни: iproniazide и селективни: moclobemide, selegiline) съществува риск от поява на серотонинергичен синдром - диария, тахикардия, изпотвяване, тремор, обърканост, дори кома. Ако е провеждано скорошно лечение с МАО-инхибитори, трябва да се изчакат 15 дни преди да започне лечението с трамадол.
- Едновременното приложение на трамадол и други лекарствени продукти с централно потискащо действие, включително и алкохол, засилва седативния ефект на трамадола и отслабва вниманието, което води до опасност при шофиране и управление на машини. Да се избягва употреба на алкохолни напитки и лекарства, съдържащи алкохол.
- Карбамазепин: риск от намаляване на плазмената концентрация на трамадола, съответно намаляване на аналгетичния му ефект и продължителността на неговото действие. Дозата на трамадола може да бъде повишена двукратно (до 800 mg дневно) при необходимост от едновременна употреба с карбамазепин.
- При едновременна употреба с други морфинови производни (за лечение на кашлица и заместителна терапия), бензодиазепини или барбитурати се повишава опасността от респираторна депресия, която може да е фатална в случаи на предозиране.
- С други депресанти на ЦНС: морфинови аналгетици, бензодиазепини, антидепресанти, антихистаминови H₁-средства, други анксиолитици, освен бензодиазепини, хипнотици, невролептици, централни антихипертензивни лекарства, талидомид, баклофен, има риск от повишаване на централната депресия и намаляване на вниманието, което води до опасности при шофиране и управление на машини.
- При едновременна употреба с лекарства, които намаляват гърчовия праг (селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина, антидепресанти, невролептици, централни аналгетици или локални анестетици), има риск от поява на гърчове.
- При едновременна употреба с дигоксин в редки случаи е наблюдавано повишение на дигоксиновата токсичност.
- При едновременно приложение с кумаринови антикоагуланти (варфарин) се изисква внимание, поради случаи на повишаване на INR и риск от кръвоизливи у някои пациенти.
- Други активни съединения, които се знае, че потискат CYP3A4, като кетоназол и еритромицин, могат да потиснат метаболизма на трамадол (N-деметиране), а вероятно и метаболизма на активния O-деметиран метаболит. Клиничното значение на подобни взаимодействия не е добре проучен (виж т. 4.8).
- Резултатите от фармакокинетични проучвания показват, че при едновременно или предхождащо приложение на циметидин (ензимен редутор), е малко вероятно да се появят клинични прояви на взаимодействие.
- При ограничен брой проучвания пре- и постоперативното приложение на антиеметичния 5-HT₃ антагонист ондансетрон повишава нуждите от трамадол при пациенти с постоперативна болка.

4.6 Бременност и кърмене

Няма сигурни доказателства за неблагоприятни ефекти на трамадол върху развитието и смъртността на плода при изследвания върху опитни животни. Трамадол преминава плацентарната бариера. Безопасната употреба при бременност не е установена в клинично проучване, поради което не се препоръчва употребата му по време на бременност. Приложението му преди или по време на раждане не оказва влияние върху контракциите на матката. Трамадол не се препоръчва за акушерска предоперативна премедикация или за аналгезия след раждане при кърмещи, тъй като неговата безопасност при новородени не е изследвана.

Около 0,1% от дозата, приета от майката, се секретира в кърмата. Трамадол и неговите метаболити преминават слабо в кърмата. Трамадол не се препоръчва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Трамалгин може да предизвика отслабване на вниманието и реакциите с опасност при шофиране и управление на машини, което се засилва при едновременна употреба на алкохол или лекарства, потискащи ЦНС.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), включително единични съобщения.

Обикновено лекарственият продукт Трамалгин се понася добре, но е възможно в отделни случаи при по-високи дози и по-продължително лечение да се регистрират нежелани лекарствени реакции, предимно от страна на ЦНС и гастроинтестиналния тракт. Трамадол притежава типичните за опиоидните средства нежелани ефекти, като респираторна диспнея и констипация. Най-често срещаните нежелани реакции на трамадол (над 10%) са гадене и световъртеж.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: сухота в устата, повръщане, констипация.

Нечести: позиви за повръщане, стомашно-чревен дискомфорт (тежест в стомаха, подуване, коремни болки).

Редки: промени в апетита.

Нарушения на нервната система

Много чести: световъртеж.

Чести: главоболие, сънливост.

Редки: парестезия, тремор, потискане на дишането, епилептиформени гърчове, неволеви мускулни контракции, абнормна координация.

При превишаване на препоръчителните дози значително и при едновременно приложение на други централно-действащи депресанти (виж т. 4.5), може да се получи потискане на дишането. Епилептиформени гърчове се наблюдават след прилагане на високи дози трамадол или при едновременно приложение с лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг (виж т. 4.4 и 4.5).

Психични нарушения

Редки: объркване, нарушение на съня, тревожност, кошмари.

Много редки: халюцинации и/или делир (главно след приложение на високи дози).

Нежеланите психични реакции варират индивидуално по интензитет и характер (в зависимост от индивидуалната реактивност и главно при възрастни пациенти). Могат да се наблюдават също обърканост, промени в настроението, активността, познавателния и сензорния капацитет. Твърде рядко са съобщавани случаи на зависимост.

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия или кардиоваскуларен колапс. Тези нежелани лекарствени реакции могат да се появят предимно при венозно приложение и при пациенти в състояние на стрес.

Редки: брадикардия.

Съдови нарушения

Редки: постурална хипотония или повишение на артериалното налягане.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: диспнея (смущения в дихателната честота, потискане на дишането при значително превишаване на препоръчаните дози или ако се използват едновременно други централно-действащи депресанти).

Много редки: влошаване на астма (макар че няма установена със сигурност причинна връзка).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: микционни смущения (дизурия и/или ретенция на урина).

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: транзиторно повишение на чернодробните ензими.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: повишено изпотвяване.

Нечести: кожни реакции (сърбеж, обрив).

Нарушения на очите

Редки: слаби промени в зрението (замъглено виждане).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: мускулна слабост.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора.

Редки: синдром на отнемане след продължителен курс на приложение на трамадол, протичащ с възбуда, безпокойство, повишена нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми.

Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции (диспнея, бронхоспазъм, свиркащи хрипове, уртикария, едем на *Quinke*, анафилактични реакции).

Много редки: анафилактичен шок.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране са както и при останалите централнодействащи аналгетици (опиати). Те включват: миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, респираторна депресия, която може да премине в спиране на дишането, кома и гърчове.

Лечение

Прилагат се общи мерки, насочени към поддържане на жизненоважните функции (дишане и хемодинамика) в условия на спешност. Лечението на предозирането изисква реанимация с контрол на дихателната и циркулаторните функции. Антидот за респираторна депресия е налоксон. При прилагането му съществува повишен риск от поява на гърчове, които могат да бъдат купирани с диазепам интравенозно. Само около 7% от приложената доза трамадол може да бъде отстранена чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

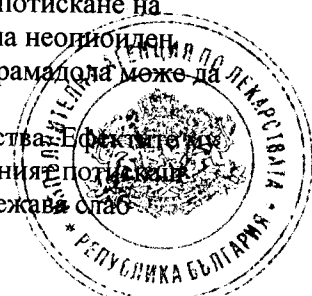
Фармакотерапевтична група: други опиоиди. АТС код: N02 AX02.

Трамадолов хидрохлорид е синтетичен опиоиден аналгетик с централно действие. Механизмът на действие все още не е напълно изяснен. Установени са два основни моменти в действието му:

- Опиоиден ефект, дължащ се свързване на активното вещество (трамадолов хидрохлорид) и неговия активен M_1 -метаболит с опиоидните рецептори от μ -тип (много слабо с κ - и δ -рецепторите);
- Централен моноаминергичен ефект, дължащ се на потискане обратното захващане на нордреналина и серотонина (механизъм, включен в контрола на централната ноцицептивна трансмисия).

Синергизмът на тези два механизма обяснява относително добрия аналгетичен ефект на трамадол при минимални прояви на неговите "опиоидни" нежелани ефекти (потискане на дишането, развитие на толерантност, зависимост, констипация). Наличието на неопиоиден механизъм на действие се потвърждава от факта, че аналгетичния ефект на трамадола може да бъде само частично антагонизиран от опиоидния антагонист налоксон.

Както други продукти от този клас, трамадол притежава и антитусивни свойства. Ефектите му върху гастро-интестиналния тракт са слаби в терапевтични дози. Респираторният потискащ ефект на трамадола е по-слаб в сравнение с този на морфина. Трамадол притежава слабо



наркоманогенен потенциал. Проведените изследвания при животни са показали развитие на по-слаба зависимост и толеранс към трамадол, отколкото към морфин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След интравенозно приложение намаляването на плазмената концентрация следва една фаза на бързо разпределение, а след това фаза на по-бавно разпределение в тъканите на периферните органи.

При интравенозно инжектиране на 100 mg трамадол след 1 час се установява плазмена концентрация между 400 и 500 ng/ml.

Разпределение

Афинитетът към тъканите е голям, а разпределението – ефективно. Свързването с плазмените протеини е 20% и обемът на разпределение е значителен (3-4 l/kg).

Трамадол преминава плацентарната бариера и се отделя в много малки количества в майчиното мляко (близо 0,1% от приложената доза).

Метаболизъм

Метаболизира се основно (90%) в черния дроб от изоензимите на цитохром P450 до активния метаболит O-дезметил трамадол (M₁ метаболит) и неактивния метаболит N-дезметил трамадол.

Само активният метаболит е фармакологично активен и притежава аналгетичен ефект.

Неговият плазмен полуживот е същия, както на трамадола.

Времето на полуживот е между 5 и 7 часа при здрави доброволци.

Екскреция

Трамадол и неговите метаболити се екскретират почти напълно чрез бъбреците (95%), останалото количество от 5% - с фецеса.

Фармакокинетиката на трамадола не се променя съществено в зависимост от възрастта на пациента. При лица над 75 години времето на полуживот е леко повишено.

При бъбречна недостатъчност клирънсът на трамадол се намалява паралелно на креатининовия клирънс; времето на полуживот е средно 12 часа.

При чернодробна недостатъчност клирънсът на трамадол се намалява съответно на тежестта на чернодробната недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за *остра и субакутна токсичност* на трамадол не са установени съществени различия в клинично-лабораторните показатели и патоморфологичните промени при невропатологични изследвания на опитните и контролните животни.

В хода на проучвания за *хронична токсичност* с продължителност над 1 година, не се установяват статистически значими отклонения в проследяваните биохимични, хематологични и патоморфологични параметри.

Няма категорични данни за тератогенен, мутагенен (микронуклеус-тест) или канцерогенен потенциал на трамадол. Няма данни за съществено повлияване на фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Инжекционният разтвор на трамадол притежава физико-химични несъвместимости с инжекционните разтвори на следните лекарства: диклофенак, индометацин, диазепам, фенилбутазон, флунизатрапам, медазолам, глицерол тринитрат, лизинов ацетилсалицилат.



Препоръчва се да се имат предвид тези случаи на несъвместимости, особено при пациенти, които получават повече медикаменти.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява!

6.5 Данни за опаковката

Лекарственият продукт се дозира в ампули от кафяво стъкло, I-ви хидролитичен клас, с вместимост 2 ml, с маркировка за отваряне на ампулата (цветна точка/пръстен). Върху всяка ампула се поставя самозалепващ етикет. По 10 ампули в блистер от PVC фолио, по 1 (10 броя ампули) или 10 (100 броя ампули) блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По специално лекарско предписание.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050203/11.04.2005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

11.04.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2009

