

Кратка характеристика

Tramadol STADA® drops, solution
Трамадол СТАДА перорални капки, разтвор

1. Наименование на лекарствения продукт

Tramadol STADA®

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество

1 ml перорални капки съдържа 100 mg tramadol hydrochloride. 1 ml е еквивалентен на 40 капки, т.е. 1 капка съдържа около 2.5 mg tramadol hydrochloride

3. Лекарствена форма

Перорални капки

4. Клинични свойства

4.1. Показания

Средно силни до силни болки.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировката трябва да съответства на интензитета на болката и индивидуалната чувствителност на пациента към болка.

Възрастни и юноши над 12 години:

Еднократната доза за средносилни болки е 20 капки Tramadol STADA®, drops (еквив. на 50 mg tramadol hydrochloride). Ако контролът върху болката е незадоволителен след 30-60 минути, прилага се втора еднократна доза.

Ако силата на болката предполага нужда от по-висока доза, може да бъде приета еднократна доза от 40 капки Tramadol STADA®, drops (еквив. на 100 mg tramadol hydrochloride).

Продължителността на действие е 4-8 часа, в зависимост от силата на болката. Обикновено не би трябвало да се превишава дневната доза от 160 капки (еквив. на 400 mg tramadol hydrochloride). Въпреки това може да се наложи да се приложат значително по-високи дози за лечение на болки от туморен произход и силни болки след операция.

Деца

Дозировката за деца от 1 до 11 години е еднократно 1-2 mg/kg телесно тегло tramadol hydrochloride.

Долната таблица дава типични примери за съответните възрастови групи (1 капка съдържа приблизително 2.5 mg tramadol hydrochloride):

Възраст	Телесно тегло ¹	Брой на капките
1 година	10 кг	4 – 8
3 години	15 кг	6 – 12
6 години	20 кг	8 – 16
9 години	30 кг	12 – 24
11 години	45 кг	18 – 36

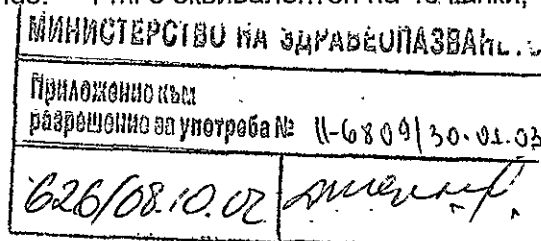
Оралният разтвор (капките) трябва да се приема с достатъчно количество течност, независимо от храненията.

Забележка:

Флаконът е снабден с винтова капачка, защитена срещу отваряне от деца. За да се отвори, се натиска надолу и в същото време се завърта по посока на стрелката. След употреба капачката се притиска силно, за да се затвори.

Пациенти в напреднала възраст

За контрол на остри болки Tramadol STADA® се прилага само веднъж или няколко пъти и поради това корекция на дозировката не е необходима. За лечение на хронични болки възрастни пациенти (под 75 години) без клинично изразени чернодробна или бъбречна



недостатъчност обикновено не се нуждаят от корекция на дозата. При пациенти в напреднала възраст (над 75 години) елиминацията може да бъде забавена и затова може да се наложи индивидуално интервалът между приемите да се увеличи.

Чернодробна и/или бъбречна недостатъчност/ пациенти на хемодиализа

За контрол на остри болки трамадол се прилага в доза 50-100 mg на всеки 12 часа поради това корекция на дозировката не е необходима. Трябва да се обърне внимание на удължаване на интервала между приемите при по-малко тежките случаи.

Tramadol STADA® drops не трябва никога да се използва по-дълго от терапевтично абсолютно необходимото. Дозата на трамадол, трябва да бъде индивидуализирана за всеки пациент. За продължително облекчаване на болката, дозировката е 100 mg на всеки 4-6 часа.

4.3. Противопоказания

Лекарственият продукт не трябва да се прилага при

- доказана свръхчувствителност към трамадол или някое от помощните вещества
- остро отравяне с алкохол, сънотворни, аналгетици, опиоиди или психотропни
- субстанции
- пациенти, приемачи MAO-инхибитори или приемали такива последните 14 дни - тежка чернодробна недостатъчност,
- тежка бъбречна недостатъчност

свръхчувствителност към други наркотични аналгетици Tramadol STADA не трябва да се използва като заместител за детоксификация

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Tramadol STADA трябва да се използва само след внимателна преценка на съотношението очаквана полза към потенциален риск и вземане на всички необходими предпазни мерки при пациенти с

- нарушения на съзнанието с неустановен произход шок
- нарушения на дихателния център и дихателните функции
- състояния, свързани с повишено вътречерепно налягане като последица от травми на главата или мозъчни увреждания

Употребата на трамадол в препоръчаната дозировка е била свързвана с гърчове. Употребата на дози, надвишаващи препоръчаната дневна доза (400 mg), се свързва с повишен риск. Трамадол приеман едновременно с лекарства които снижават прага на гърчовете, могат да повишат риска от получаване на гърчове (вж. т. 7, Лекарствени взаимодействия). Пациенти с епилепсия или склонност към гърчове трябва да бъдат лекувани с трамадол само в изключителни случаи, когато прилагането му се счита за абсолютно необходимо. При приемане на налоксон като антидот при респираторна депресия, предизвикана от трамадол рискът от гърчове се повишава.

Трамадолът има нисък потенциал за развитие на зависимост. Продължителната употреба може да доведе до развитие на толеранс, психическа и физическа зависимост. Поради това на пациенти със склонност към злоупотреба с опиати или наркотична зависимост не се препоръчва приложение на трамадол. Той не е подходящ, като заместител при наркотична зависимост. Макар че е опиатен агонист не може да потисне симптомите на морфинова абстиненция.

Tramadol STADA перорални капки не е подходящ за употреба при деца под 1 година.

Употребата на Tramadol STADA перорални капки, поради съдържанието на калиев сорбат, може да предизвика дерматити, особено при чувствителни пациенти

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При пациенти, третирани с MAO-инхибитори последните 14 дни преди лечение с наркотичния аналгетик петидин, са се получили животозастрашаващи взаимодействия, засягащи централната нервна система, дихателния и циркулаторния център. Не бива да се изключва възможността за подобни взаимодействия на Tramadol STADA с MAO-инхибитори. Едновременното приемане на трамадол с други лекарствени средства, действащи върху ЦНС, както и с алкохол могат да доведат до взаимно засилване техните централни ефекти.

Наличните фармакокинетични данни показват, че са малко вероятни клинично значими взаимодействия при едновременно или наскоро прекъснато лечение със Cimetidine (ензимен инхибитор). Едновременно или наскоро прекъснато лечение с Carbamazepin (ензимен



индуктор) може да намали обезболяващия ефект на трамадола и продължителността на действието му.

Комбинацията на трамадол със смесени агонисти-антагонисти (напр. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) не се препоръчва, защото при тези условия аналгетичният ефект на чистия агонист може теоретически да бъде намален.

Трамадолът може да "отключи" епилептични гърчове или да повиши потенциала за предизвикване на гърчове на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина, трицикличните антидепресанти, атниписихотиците и други лекарства, понижаващи прага на гърчовете.

Други СУРЗА4 – инхибиращи субстанции като ketoconazole и erythromycin могат да инхибират метаболизма на трамадола (О-деметиране) и може би също и този на активния О-деметиран метаболит. Клиничната значимост на това взаимодействие не е установена.

Трябва да се обърне внимание по време на лечение с трамадол и антикоагуланти (кумаринови производни, напр. варфарин) поради съобщения за повишаване на INR и поява на екхимози при някои пациенти. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен.

4.6. Бременност и кърмене

Поради липса на достатъчно данни трамадол не трябва да се прилага през първия триместър от бременността, а през втория и третия употребата му се допуска само в изключителни случаи, след строга преценка на съотношението риск/полза.

Ако по време на бременността се налага обезболяваща терапия с опиоиди, прилагането на трамадол трябва да бъде ограничено върху единични дози. Системното му приемане през целия период на бременността трябва да бъде избягвано, тъй като трамадолът преминава през плацентарната бариера и новороденото може да развие симптоми на абстиненция като последствие от привикване.

Приеманият преди и по време на раждането трамадол не влияе на контракциите на матката. При новородените той може да доведе до промени в честотата на дишане, които обикновено са несъществени.

Много малко количество трамадол се отделя в майчиното мляко (около 0,1% от интравенозната доза). Поради това не трябва да се използва по време на лактация. При еднократно приемане, обаче, обикновено не е необходимо прекъсване на кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато се прилага според предписанието, Tramadol STADA може да намали вниманието до такава степен, че способността за активно участие в пътният трафик, работа с машини или върху нестабилни площадки да бъде нарушена, особено в началото на лечението и в съчетание с други централнодействащи лекарства и особено с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много често (> 10%)

Гадене и световъртеж.

Често (1-10%)

Повръщане, запек, изпотяване, сухост в устата, главоболие и замаяване.

Не много често (0,1- 1%)

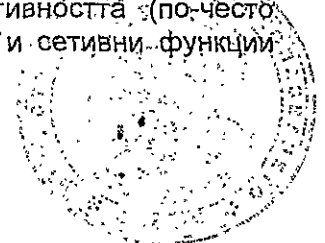
Смущения в регулацията на кръвообращението (сърцебиене, учестен сърдечен ритъм, ортостатична хипотония, склонност към колапс, циркулаторна недостатъчност). Тези нежелани реакции могат да настъпят по-специално при интравенозно приложение и при пациенти, подложени на тежки физически натоварвания. Също така има съобщения за стомашно-чревни смущения (напр. епигастрален дистрес, коремни болки, флатуленция, чувство за препълненост) и кожни реакции (напр. пруритус, уртикария, обриви).

Рядко (0,01- 0,1%)

Двигателна слабост, промени в апетита, замъглено виждане, алергични реакции (напр. задух, бронхоспазъм, хрипове, ангиоедем), затруднено уриниране.

След прилагане на трамадол могат да настъпят различни психични нарушения, които се различават по сила и вид, в зависимост от индивидуалните особености и продължителността на приложение. Тези нежелани реакции включват промени в настроението (по-често приповдигнато настроение, но понякога и дисфория), промени в активността (по-често намаляване, но в редки случаи и засилване) и промени в когнитивните и сетивни функции (напр. нарушена перцепция, затруднения при вземане на решения).

Много рядко (< 0,01%)



Епилептиформни гърчове настъпват главно след употреба на високи дози трамадол или едновременно приложение на лекарства, които предизвикват конвулсии или понижават прага на гърчовете (напр. антидепресанти или антипсихотични лекарства).

Повишение на кръвното налягане, забавяне на сърдечния ритъм (брадикардия) и алергичен шок (анафилаксия).

Ако препоръчаната доза е надвишена значително и ако се прилага едновременно с други лекарства, които имат потискащо действие върху мозъка може да се стигне до потискане на дишането.

Може да се развие зависимост, като абстинентните симптоми са подобни на тези с опиоиди: възбуда, безпокойство, нервност, смущения на съня, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми.

При няколко изолирани случая е било съобщено за увеличение на нивото на чернодробните ензими във временна връзка с лечението с трамадол.

Било е съобщено също за влошаване на астма, макар че причинна връзка не е била установена.

4.9. Предозиране

Симптоми

Като цяло интоксикацията с трамадол е възможно да предизвика симптоми, подобни на тези при другите централно действащи аналгетици (опиоиди). В частност евентуалните симптоми включват миоза, повръщане, циркулаторен колапс, нарушения на съзнанието до кома, гърчове и потискане на дишането до респираторен арест.

Мерки за лечение

Следвайте общите правила за мерките при спешни случаи за поддържане на свободни дихателни пътища на пациента (аспирация) и подпомагане на дихателната функция и кръвообращението в зависимост от симптомите. Приложете изпразване на стомаха чрез предизвикване на повръщане (при пациенти, които са в съзнание) или стомашна промивка.

Naloxon се използва успешно като антидот при потиснато дишане. При изследвания върху животни налоксонът не е имал действие върху конвулсиите. Затова трябва да се приложи интравенозно диазепам за премахването им.

Трамадолът се диализира слабо и поради това хемодиализата или хемофилтрацията сами за себе си са неефективни за лечение на острата интоксикация.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Трамадолът е централно-действащ опиоиден аналгетик. Той е неселективен чист агонист на μ , δ и κ опиатни рецептори с по-голям афинитет към μ рецепторите. Други механизми, допринасящи за неговия аналгетичен ефект, са инхибиране на обратното захващане на норадреналина в невроните и засилване на освобождаването на серотонина.

Трамадолът притежава противокашлична активност. За разлика от морфина, в широкия диапазон на аналгетичните дози той няма депресивно действие върху дишането. Също така не влияе върху стомашно-чревния мотилитет. Влиянията върху сърцето и кръвоносната система са по-скоро незначителни. Силата на действие на трамадола се приема за 1/10 – 1/6 от тази на морфина.

5.2. Фармакокинетика

След орално приемане повече от 90% от трамадол се резорбира. Средната абсолютна бионаличност е приблизително 70%, независимо от едновременното приемане на храна. Разликата между абсорбираното и количеството и наличното непроменено лекарство трябва да се дължи на ниския first-pass метаболизъм, който не надвишава 30% след орален прием.

Максималната плазмена концентрация (C_{max}) след орално приложение на 100 мг е 309 ± 90 ng/ml (течна лекарствена форма) или 280 ± 49 ng/ml (твърда орална форма) след пресметнатото t_{max} 1,2 или респективно 2 часа възлиза. Трамадолът проявява голям афинитет към тъканите ($Vd, \beta = 203 \pm 40$ l). Свързването със серумните протеини е приблизително 20%.

Трамадолът преминава през кръвно-мозъчната и през плацентарната бариера. Непромененото лекарство и O-деметилтрамадол се екскретират в кърмата в съвсем малки количества (0,3% респ. 0,02% от приложената доза).

Времето на полуелиминиране $t_{1/2\beta}$, независимо от начина на приложение е около 6 часа. При пациенти над 75 години $t_{1/2\beta}$ може да се повиши около 1.4 пъти.



Трамадолът при хората се биотрансформира първоначално чрез N – и O-деметилиране, както и чрез свързване на O-деметилираните продукти с глюкоуронова киселина. Само O-деметилизираният трамадол е фармакологично активен метаболит. Останалите метаболити показват значителни междуиндивидуални различия в концентрацията. В урината досега са открити 11 метаболита. Според резултатите от експериментите с животни, O-деметилтрамадолът надвишава 2 до 4 пъти активността на изходната субстанция. Неговото време на полуелиминиране $t_{1/2\beta}$ (6 здрави доброволци) е 7,9 часа (граница 5,4 –9,6 h) и съответства по величина на това на трамадола.

Трамадолът и неговите метаболити се елиминират почти изцяло чрез урината. Кумулативното отделяне в урината е 90 % от общата радиоактивност на дадената доза. Трябва да се отчита едно несъществено удължение на времето на полуелиминиране при нарушения на чернодробните и бъбречните функции. При пациенти с цироза на черния дроб средното време на полуелиминиране на трамадола е $13,3 \pm 4,9$ часа, а това на O-деметилтрамадол - $18,5 \pm 9,4$ часа, а респективно максимумът е 22,3 и 36 часа. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 5 ml/min) времето на полуелиминиране на трамадола е $11 \pm 3,2$ часа, а това на O-деметилтрамадола $16,9 \pm 3$ часа, а максимумът 19,5 и респ. 43,2 часа. Трамадолът показва линеарен фармакокинетичен профил в областта на терапевтичната дозировка.

Взаимовръзката между серумната концентрация и аналгетичния ефект зависи от дозата, но показва големи различия при различните пациенти. Серумна концентрация от 100-300 ng/ml е обикновено ефективна.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При някои тестови системи in-vitro бяха наблюдавани мутагенни ефекти. Изследванията in-vivo не показаха наличието на мутагенен ефект: Въз основа на съвременните познания, трамадолът не трябва да бъде причисляван към мутагенните субстанции.

Изследвания за канцерогенен потенциал на трамадолхидрохлорида бяха проведени върху плъхове и мишки. Изследванията върху плъхове не дадоха доказателства относно повишаване случаите на новообразувани тумори, обусловено от лекарството. При опитите с мишки беше наблюдавана повишена честота на чернодробни аденоми при мъжките екземпляри (в зависимост от дозата, над 15 мг/кг – незначително повишаване) и повишаване на случаите на белодробни тумори при женските екземпляри от всички "дозови" групи (значително повишаване, но независимо от дозата).

При изследвания върху репродуктивната токсичност дозировки от над 50 мг/кг/ден, приложени върху плъхове, предизвикаха матerno-токсични ефекти и доведоха до повишаване на смъртността сред новородените. При потомството настъпиха ретардни прояви под формата на нарушена осификация, забавено отваряне на очите и вагината. Тератогенно действие не е наблюдавано. Не беше засегната плодовитостта на мъжките плъхове. Женските, получаващи по-високи дози (над 50 мг/кг/ден) показаха намаляване на процента забременели животни. При зайци, при дози над 125 мг/кг настъпиха матerno-токсични ефекти, както и аномалии в скелета на потомството.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

1 мл от пероралните капки съдържа: potassium sorbate, sucrose, polysorbate 20, saccharin sodium, peppermint oil, anethole, purified water.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Досега не са известни

6.3. Срок на годност

5 години.

Да не се използва след изтичане на срока на годност.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Оригинална опаковка с 10, 20, 50 и 100 мл перорални капки

6.6. Препоръки при употреба

Няма

7. Име адрес на производителя и притежателя на разрешителното за употреба

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2-18,



61118 Bad Vilbel,

Germany

tel: 0049 6101 6030

fax: 0049 6101 603259

8. Регистрационен номер

960 02 91

9. Дата на разрешаване за употреба на лекарствения продукт

26.11.1996 г.

10 Дата на актуализация на текста

Ноември 2001 г.

