

Tramadol STADA® , solution for injection
Трамадол СТАДА, инжекционен разтвор

1. Наименование на лекарствения продукт

Tramadol STADA® , solution for injection

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество

Всяка ампула от 2 ml съдържа 100 mg tramadol

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор

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.

Единичната доза за средносилни болки при възрастни и юноши над 14 години е 1 ml Tramadol Stada®, solution for injection (еквив. на 50 mg tramadol hydrochloride). Ако контролът върху болката е незадоволителен след 30-60 минути, прилага се втора доза от 1 ml.

Ако силата на болката предполага нужда от по-висока доза, може да бъде приложена еднократна доза от 2 ml Tramadol Stada®, solution for injection (еквив. на 100 mg tramadol hydrochloride).

По-високи дози могат да се наложат за аналгезия при тежки следоперативни болки в първите няколко часа. 24-часовите нужди обикновено не са по-големи от обичайната дневна доза.

Средната продължителност на действие е 4-8 часа, в зависимост от силата на болката. Обикновено не бива да се превишава дневната доза от 8 ml (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.

Дозирание при деца

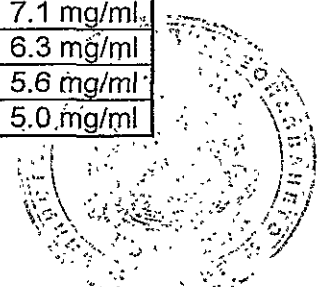
Деца от 1 до 13 години получават еднократна доза от 1-2 mg/kg телесно тегло tramadol hydrochloride. Tramadol Stada®, solution for injection се разтваря с вода за инжекции.

Долната таблица показва крайните концентрации (1 ml инжекционен разтвор на трамадол съдържа 50 mg tramadol hydrochloride):

При разреждането на Tramadol Stada®, solution for injection с вода за инжекции се получават следните концентрации:

2 ml + 2 ml	25.0 mg/ml
2 ml + 4 ml	16.7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12.5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10.0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8.3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7.1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6.3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5.6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5.0 mg/ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6810/30.01.08г.	
626/08.10.02	<i>Милевица</i>



Пример: За да приложите доза от 1.5 mg трамадол на kg телесно тегло за 45-килограмово дете, трябва да използвате 67.5 mg tramadol hydrochloride. Затова 2 ml Tramadol STADA® solution for injection се разтваря с 4 ml вода за инжекции, за да получите концентрация от 16.7 mg/ml tramadol hydrochloride. След това се прилагат 4 ml от получения разтвор (за доза от приблизително 67 mg tramadol hydrochloride).

Tramadol STADA® solution for injection се инжектира интравенозно, интрамускулно или подкожно. Интравенозното прилагане става бавно, със скорост от 1 ml Tramadol STADA® (еквивалентно на 50 mg tramadol hydrochloride) за минута.

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 по-възрастни пациенти (над 75 години) елиминирането може да бъде забавено 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 обсъди удължаване на интервала между приемите при лека и средно тежка степен на чернодробна и/или бъбречна недостатъчност.

Tramadol STADA® не трябва в никакъв случай да бъде прилаган 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. Когато се прилага инфузионно, скоростта на инфузия е до 25 mg/h, допълнително при нужда може да се прилага "болус доза" до 25 mg на всеки 30 мин. Дневната доза не трябва да надвишава 400 mg.

4.3. Противопоказания

Лекарственият продукт не трябва да се прилага при пациенти с:

- доказана свръхчувствителност към трамадол или някое от помощните вещества
 - остри отравяния с алкохол, сънотворни, аналгетици, опиоиди или психотропни субстанции
 - пациенти, приемащи 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 гърчовия праг, 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 инжекционен разтвор не е подходящ за употреба при деца под 1 година

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

Едновременната употреба на трамадол с други лекарствени средства, действащи върху ЦНС, както и с алкохол могат да доведат до взаимно засилване на 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 ketokonazole и erythromycin могат да инхибират метаболизма на трамадола (O-деметиране) и може би също и този на активния O-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 следствие 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 пътния 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 гърчове 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. Naloxon се използва успешно като антидот при потиснато дишане. При изследвания върху животни налоксонът не е имал действие върху гърчовете. Затова трябва да се приложи интравенозно диазепам за премахването им.

Трамадолът се диализира слабо и поради това хемодиализата или хемосорбцията 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 количество 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 mg 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 О-деметилтрамадол се екскретират в кърмата в съвсем малки количества (0,1 % 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 О-деметиране, както и чрез свързване на О-деметираните продукти с глюкуронова киселина. Само О-деметиленият 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, О-деметил-трамадолът 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 О-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 О-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 mg/kg 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 mg/kg/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 mg/kg/ден) показаха намаляване на процента забременели животни. При зайци, при дози над 125 mg/kg настъпиха матerno-токсични ефекти, както и аномалии в скелета на потомството.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Всяка ампула от 2 мл инжекционен разтвор съдържа

Sodium acetate, water for injection

6.2. Физико-химични несъвместимости

Tramadol STADA инжекционен разтвор проявява несъвместимост (не бива да се смесва) с инжекционни разтвори на

- diclofenac
- indomethacin
- phenylbutazone
- diazepam
- flunitrazepam
- midazolam
- glyceryl trinitrate.

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 5, 10 и 20 ампули

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 89

9. Дата на разрешаване за употреба на лекарствения продукт

26.11.1996 г.

10. Дата на актуализация на текста

Ноември 2001 г.

