

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tramal® retard 100 mg таблетки с удължено освобождаване

Tramal® retard 150 mg таблетки с удължено освобождаване

Tramal® retard 200 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: Tramadol

Таблетки с удължено освобождаване от 100 mg, 150 mg, 200 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване за перорална употреба.

Кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, обозначени с логото на производителя от едната страна, а от другата:

Таблетки 100 mg: бели, със знак T1

Таблетки 150 mg: бледо оранжеви, със знак T2

Таблетки 200 mg: кафяво-оранжеви, със знак T3

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечение на умерена до силна болка.

4.2. Дозировка и начин на прилагане

Дозата се определя според интензитета на болката и чувствителността на всеки пациент. Ако не е предписано нещо друго, Tramal retard се прилага, както следва:

Възрастни и подрастващи над 12 години:

Първоначално 100 mg два пъти дневно, за препоръчване сутрин и вечер. При недостатъчно облекчение на болката дозата може да бъде увеличена до една таблетка от 150 mg или една таблетка от 200 mg два пъти дневно.

Обикновено се избира най-ниската аналгетично ефективна доза. Дневни дози от 400 mg от лекарственото вещество не бива да се надвишават и при специални клинични обстоятелства.

Деца на възраст над 1 година:

Поради високата доза на лекарственото вещество, таблетки с удължено освобождаване не са подходящи за лечение на деца под 12 години.

Гериатрични пациенти:



При хронична болка обикновено не е необходимо специално дозиране при по-възрастни пациенти (до 75 години) с клинично неизразени чернодробна или бъбречна недостатъчност. При много възрастни пациенти (над 75 години) елиминирането може да е удължено. Поради това, ако е необходимо, дозовите интервали да се удължат в съответствие с нуждите на пациента.

Чернодробна и бъбречна недостатъчност/диализа

При пациенти с тежка бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, не се препоръчва прилагането на Tramal retard. При умерена степен на бъбречна и/или чернодробно увреждане, трябва внимателно да се прецени възможността за прилагане при удължен интервал на дозиране.

Начин на прилагане: 1,

Таблетките с удължено освобождаване се поглъщат цели, не се чупят или дъвчат, с достатъчно течност, независимо от храненията.

Продължителност на употреба:

Tramal retard да не се прилага при никакви обстоятелства по-дълго отколкото е абсолютно наложително. При необходимост от продължително лечение с Tramal retard с оглед на вида и сериозността на заболяването е задължително провеждането на внимателен и редовен мониторинг (ако е необходимо с прекъсвания на лечението), за да се определя дали и в какъв обхват е наложително по-нататъшно лечение.

4.3 Противопоказания

Tramal retard е противопоказан при известна свръхчувствителност към tramadol или някое от помощните вещества; при остра интоксикация с алкохол, хипнотични средства, аналгетици, наркотични или други психотропни вещества; както и при пациенти, получаващи MAO-инхибитори или вземали такива през последните 14 дни.

Tramal retard не трябва да се използва за лечение на наркотична зависимост.

4.4 Специални предупреждения и специални указания за употреба

Tramal retard да се прилага с особено внимание при пациенти с наркотична зависимост, с наранявания на главата, в шок, с намалена степен на съзнание или нарушения в съзнанието с неустановен произход, нарушения на дихателния център или функция, повишено вътречерепно налягане.

При пациенти, чувствителни към наркотични вещества, продуктът да се прилага с повишено внимание.

За поява на гърчове е докладвано у пациенти, получаващи tramadol в рамките на препоръчаната доза. Рискът се увеличава, когато дозите на



tramadol са надвишавали препоръчаната горна граница за дневна доза (400 mg). Освен това tramadol може да повиши риска от епилептични гърчове у пациенти, вземащи друго лекарство, което намалява гърчовия праг (виж глава „Взаимодействия с други лекарствени продукти“). Пациенти с епилепсия или такива, склонни към гърчове, да бъдат лекувани с tramadol само при неизбежни обстоятелства.

Tramadol притежава слаб потенциал за създаване на зависимост. При продължителна употреба може да се развие толеранс, физическа и психична зависимост. При пациенти с тенденция към злоупотреба с лекарства или с лекарствена зависимост не се препоръчва лечение с Tramal retard.

Tramal retard е неподходящ заместител при пациенти с наркотична зависимост. Въпреки че tramadol е опиоиден агонист, той не може да подтисне симптомите на отнемане при лечение на зависимост към морфин.

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2.5 mg лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактазна малабсорбция, трябва да се консултират предварително с лекар.

4.4 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Tramal retard не трябва да се комбинира с MAO-инхибитори.

Едновременният прием на Tramal retard и други централни депресанти, включително алкохол, може да доведе до усилване на ефектите върху ЦНС.

Резултати от досега проведени фармакокинетични изследвания показваха, че при едновременна или предварителната употреба на циметидин /cimetidine/ (ензимен инхибитор) не е вероятно да настъпят клинично значими взаимодействия. Едновременният или предшестваш прием на карбамазепин /carbamazepine/ (ензимен индуктор) може да намали аналгетичния му ефект и да скъси продължителността на неговото въздействие.

Не се препоръчва комбинацията от вещества, които са смесени агонист/антагонисти (напр. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) с tramadol, тъй като аналгетичният ефект на чистия агонист теоретично може да бъде намален при тези обстоятелства.

Tramadol може да предизвика гърчове и да повиши потенциала за причиняване на гърчове на селективните инхибитори на обратното



захващане на серотонина, трициклични антидепресанти, невролептици и други лекарства, които намаляват гърчовия праг.

В изолирани случаи е докладвано за серотонинов синдром във временна зависимост с терапевтичното прилагане на tramadol в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти, като напр. селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI). Признаци на серотонинов синдром могат да бъдат напр. замъглено съзнание, объркване, повишена телесна температура, потене, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария. Спирането на серотонинергичните лекарства обикновено довежда до бързо подобрене. Медикаментозното лечение зависи от естеството и сериозността на симптомите.

При едновременно лечение с tramadol и кумаринови производни (напр. warfarin) се изисква особено внимание поради докладвани случаи на повишаване на INR и екхимози у някои пациенти.

Други лекарствени продукти, за които се знае че инхибират CYP3A4, като ketoconazole и erythromycin, е възможно да инхибират метаболизма на tramadol (N-деметилация), също така вероятно и метаболизма на активния O-деметилян метаболит. Не е изследвана клиничната важност на такова взаимодействие.

4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

Изследвания върху животни с tramadol в много високи дози са показали ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонатална смъртност. Не са били наблюдавани тератогенни ефекти. Tramadol преминава през плацентата. Няма достатъчно данни за безопасността от приложението на tramadol по време на бременност. Поради това Tramal retard не трябва да се прилага при бременни жени.

При прием преди или по време на раждане, tramadol не оказва влияние върху контракциите на матката. У новородени той може да предизвика промени в дихателната честота, като обикновено това не е от клинично значение. По време на кърмене около 0,1 % от дозата, поета от майката, се секретира в майчиното мляко. Поради това не се препоръчва използването на Tramal retard по време на кърмене. След единичен прием на tramadol, обикновено не е наложително прекъсване на кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори и при употреба според указанията, Tramal retard може да предизвика такива реакции, които да нарушат сигурността по време на шофиране, работата с машини и без здрава опора за тялото. Това важи по-специално за случаите на съвместното му прилагане с други психотропни вещества.



4.8 Нежелани реакции

Най-често (над 10 % от пациентите) е съобщавано за гадене и световъртеж, като нежелана реакция на лекарствения продукт.

Прояви от страна на сърдечно-съдовата система:

Нечести (< 1 %): сърдечно-съдова регулация (палпитация, тахикардия, постурална хипотензия или сърдечно-съдов колапс). Тези нежелани реакции могат да се появят по-специално при интравенозно приложение и у пациенти, които са под физически стрес.

Рядки (< 0.1 %): брадикардия, повишено кръвно налягане.

Прояви от страна на централната и периферната нервна система:

Много чести (> 10 %): виене на свят

Чести (1-10 %): главоболие, объркване

Рядки (< 0.1 %): промени в апетита, парестезии, тремор, респираторна депресия, епилептични гърчове.

Ако препоръчаните дози са значително превишени и се прилагат едновременно с това и други подтискащи ЦНС вещества (виж Раздел 4.5 "Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие"), може да се появи респираторна депресия.

Епилептични конвулсии са се появявали главно след прием на високи дози tramadol или след едновременно лечение с лекарства, които могат да намалят гърчовия праг (вж. Раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Психиатрични нарушения:

Рядки (< 0.1 %): халюцинации, обърканост, нарушения в съня и поява на кошмари. Нежелани психични реакции могат да се появят след прилагане на Tramal retard, които са много индивидуални по интензивност и естество (в зависимост от индивида и продължителността на лечението). Те включват промени в настроението (обикновено приповдигнато настроение, понякога дисфория), промени в активността (обикновено намаляване, в някои случаи повишаване) и промени в когнитивния и сензитивния капацитет (напр. поведение при вземане на решения, нарушения във възприятията).

Може да се появи зависимост.

Смушения на зрението:

Рядки (< 0.1 %): замъглено зрение.

Смушения на дихателната система:

Влошаване на астмата, въпреки че не е установена причинна връзка за това.

Стомашно-чревни смущения:

Много чести (> 10 %): гадене.



Чести (1-10 %): констипация, сухота в устата, повръщане.

Нечести (< 1 %): гадене, стомашно-чревни смущения (чувство на тежест в стомаха, подуване).

Проява от страна кожата и кожните придатъци:

Чести (1-10 %): потене

Нечести (< 1 %): кожни реакции (напр. пруритус, обрив, уртикария).

Прояви от страна на опорно-двигателния апарат:

Редки (< 0.1 %): моторна слабост

Прояви от страна на черния дроб и жлъчните пътища:

В няколко изолирани случая е докладвано за повишаване стойността на чернодробните ензими във временна връзка с терапевтичната употреба на tramadol.

Прояви от страна на отделителната система:

Редки (< 0.1 %): смущения при уриниране (трудности при преминаване на урината и задържане на урина).

От страна на организма като цяло:

Редки (< 0.1 %): алергични реакции (напр. диспнея, бронхоспазъм, хрипове, ангионевротичен едем) и анафилаксия; Симптоми на реакции на отнемане подобни на тези, появяващи се при абстиненция при наркотична зависимост, могат да се появят както следва: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми.

4.9 Предозиране

Симптоми

По принцип, при интоксикация с tramadol могат да се очакват симптоми, подобни на тези при другите централно действащи аналгетици (опиоиди). Това включва по-специално миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, нарушено съзнание до кома, гърчове и респираторна депресия до респираторен арест.

Лечение

Основните мерки при спешни случаи се изразяват в осигуряване на проходимостта на дихателните пътища (аспирация), поддържане на дишането и кръвообращението, в зависимост от симптомите. Стомахът трябва да се изпразни чрез предизвикване на повръщане (само при пациенти в съзнание) или чрез стомашен лаваж. Антидотното средство при респираторна депресия е naloxone. При експерименти с животни naloxone не е показал ефект върху гърчовете. В такъв случай следва да се постави интравенозно диазепам.

Tramadol се елиминира само в минимална степен от серума при диализата. Поради това лечението на остра интоксикация с Tramadol retard



само с хемодиализа или хемофилтрация не е подходящо за дезинтоксикация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства.

АТС код N02AX02. Аналгетици.

Tramadol е централно действащ опиоиден аналгетик. Той е неселективен чист агонист на μ -, δ - и κ -опиоидните рецептори с висок афинитет към μ -рецепторите. Други механизми, които допринасят за постигането на този аналгетичен ефект, са потискане на обратното поемане на норадреналин и повишаване освобождаването на серотонин.

Tramadol има антитусивен ефект. За разлика от морфин, аналгетичните дози на tramadol в широк диапазон нямат потискащ дишането ефект. Не е повлияна също и стомашно-чревната моторика. Ефектите върху сърдечно-съдовата система са показали тенденция към слабо изразяване. Според публикувани данни, степента на въздействие на tramadol е 1/10 до 1/6 от тази на морфин.

5.2 Фармакокинетични характеристики

Повече от 90% от Tramadol retard се резорбират след перорално приложение. Средната абсолютна бионаличност е приблизително 70% и не зависи от едновременното приемане на храна. Разликата между абсорбирания и неметаболизирания наличен tramadol е вероятно резултат от ниския ефект на първичен пасаж през черния дроб. Ефектът на първичен пасаж след перорално прилагане не надвишава 30%.

Tramadol има висок тъканен афинитет ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Степента на свързване с плазмените белтъци е 20%.

След прилагане на 100 mg Tramadol retard максималната плазмена концентрация, равна на $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/ml се достига след 4,9 h.

След прилагане на 200 mg Tramadol retard максималната плазмена концентрация, равна на $C_{max} = 260 \pm 62$ ng/ml се достига след 4,8 h.

Tramadol преминава през кръвно-мозъчната и плацентната бариера. Много малки количества от препарата и неговия О-дезметиллов дериват са открити в майчиното мляко (0.1 % и респ. 0.02 % от приложената доза).

Времето на полуелиминиране $t_{1/2,\beta}$ е около 6 часа, независимо от начина на прилагане. При пациенти над 75 години то може да бъде удължено приблизително 1.4.

При човека tramadol се метаболизира главно посредством N - и O -деметилация и свързване на продуктите от O -деметилацията с глюконова киселина. Само O -дезметилтрамадол е фармакологично активен. Съществуват значителни интериндивидуални количествени



разлики между другите метаболити. Досега в урината са открити единадесет метаболити. Експерименти с животни са показали, че О-диметилтрамадол е по-силен от изходната субстанция от 2 до 4 пъти. Полуразпадът му $t_{1/2,\beta}$ (при 6 здрави доброволци) е бил 7.9 часа (интервал 5.4 – 9.6) и се доближава до този на tramadol.

Инхибирането на единия или на двата вида изоензими CYP3A4 и CYP2D6, включени в биотрансформацията на tramadol може да окаже влияние върху плазмената концентрация на tramadol или на активния му метаболит. До настоящия момент не е докладвано за клинично значими взаимодействия.

Tramadol и неговите метаболити почти напълно се отделят посредством бъбреците. Кумулативното отделяне в урината е 90% от общата радиоактивност на поетата доза. В случаи на нарушена чернодробна и бъбречна функция, времето на полуживот може леко да се удължи. При пациенти с чернодробна цироза времето на полуелиминиране е определено на 13.3 ± 4.9 часа (за tramadol) и 18.5 ± 9.4 часа (за О-дезметилтрамадол), в екстремни случаи 22.3 часа и респ. 36 часа. При пациенти с бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина $< 5 \text{ ml/min}$) стойностите са били 11 ± 3.2 и 16.9 ± 3 часа, в екстремния случай – 19.5 часа и съответно 43.2 часа.

Tramadol има линеарен фармакокинетичен профил в рамките на терапевтичната доза.

Взаимотношението между концентрациите в серума и аналгетичния ефект зависи от дозата, но варира значително в изолирани случаи. Серумната концентрация от 100-300 ng/ml обикновено е ефективна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При многократно перорално и парентерално приложение на tramadol в продължение на 6-26 седмици при плъхове и кучета и при оралното му приложение в продължение на 12 месеца при кучета хематологичните, клинично-химичните и хистологичните изследвания не са показали данни за промени, свързани с лекарственото вещество. Прояви от страна на ЦНС, са наблюдавани единствено след прилагане на високи дози, значително над терапевтичните граници: безпокойство, засилена саливация, конвулсии и намаляване на телесното тегло. Плъхове и кучета понасят перорални дози от 20 mg/kg и 10 mg/kg телесно тегло респективно, а кучета – ректални дози от 20 mg/kg телесно тегло без никакви реакции.

При плъхове дози от tramadol от 50 mg/kg/дневно нагоре са предизвикали токсични ефекти у животните-майки и са повишили смъртността при новородените. При малките е настъпило забавяне в развитието им под формата на нарушения в костообразването и забавено отваряне на вагината и очите. Мъжката фертилност не е била



засегната. След по-висока доза (от 50 mg/kg/ден нагоре) някои женски животни са с намалена степен на забременяване. При зайци е имало токсични ефекти у животните-майки при дози от 125 mg/kg нагоре, както и скелетни аномалии у поколението.

В някои тестови системи *in vitro* е получено доказателство за мутагенен ефект. Изследвания *in vivo* не са доказали такъв ефект. В съответствие с досегашните познания tramadol може да бъде класифициран като не-мутагенен.

Изследвания върху туморогенния потенциал на tramadol са проведени с плъхове и мишки. Изследването с плъхове не е показало случаи на свързано със субстанцията повишаване честотата на новообразуваните тумори. В изследването с мишки е имало повишена поява на чернодробни аденоми у мъжките животни (в зависимост от дозата, незначително покачване при дози над 15 mg/kg) и повишаване на белодробните тумори у женските животни от всички дозови групи (значително, но независимо от дозата).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки с удължено освобождаване Tramal retard 100 mg
Microcrystalline cellulose, hypromellose, magnesium stearate, colloidal
Anhydrous silica, lactose monohydrate, macrogol 6000, propylene glycol, talc,
titanium dioxide (E171).

Таблетки с удължено освобождаване Tramal retard 150 mg
Microcrystalline cellulose, hypromellose, magnesium stearate, colloidal
Anhydrous silica, lactose monohydrate, macrogol 6000, propylene glycol, talc,
titanium dioxide (E171), quinoline yellow lake (E 104), red iron oxide (E172).

Таблетки с удължено освобождаване Tramal retard 200 mg
Microcrystalline cellulose, hypromellose, magnesium stearate, colloidal
Anhydrous silica, lactose monohydrate, macrogol 6000, propylene glycol, talc,
titanium dioxide (E171), quinoline yellow lake (E 104), red iron oxide:(E172),
brown iron oxide (E172).

6.2 Несъвмесимости

Не са установени

6.3 Срок на годност

4 години

Да не се използва след срока на годност, посочен върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма.

6.5 Вид и големина на опаковките



Опаковки по 10, 30, 50, 60, 150 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Специални инструкции за използване/боравене
Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
Grünenthal GmbH – Aachen

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

10. ДАТИРАНЕ НА ИНФОРМАЦИЯТА
Май 2001 год.

