

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОКЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20050203
Разрешение №	66000 12-07-2024
BG/MA/MP	
Обработка №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трамалгин 50 mg/ml инжекционен разтвор
Tramalgин 50 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: 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

Дозировка

Дозата се определя и променя в съответствие с интензитета на болката и чувствителността на отделния пациент.

По правило трябва да се избира най-ниската облекчаваща болката доза. Максимално допустимата доза е 400 mg дневно. Тя не трябва да се превишава, освен при специални клинични обстоятелства.

Ако не е предписано друго, Трамалгин се прилага по следния начин:

Възрастни и деца над 12 години

Обичайната дозировка е по 50-100 mg на всеки 4-6 часа.

При постоперативна болка се прилага първоначално болус от 100 mg. 60 минути след това се прилага следваща доза от 50 mg на всеки 10-20 минути, до достигане на обща доза от 250 mg, включваща и първоначалната болус доза. Последващите дози от 50-100 mg, са на всеки 4-6 часа до достигане на максимална дневна доза от 400 mg.

Педиатрична популация

Деца на възраст над 1 година

Единична доза от 1 mg/kg до 2 mg/kg тегло на всеки 6-8 часа. Общата дневна доза не трябва да надвишава 400 mg общо или 8 mg на килограм тегло, в зависимост от това коя доза е по-ниска.

Поради по-високата дозировка, Трамалгин капсули не са подходящи за деца под 12 години.



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, интервалът между дозите може да бъде удължен в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Пациенти с бъбречна недостатъчност/диализа и чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, елиминирането на трамадол е забавено. При тези пациенти, удължаването на интервала между дозите трябва да бъде внимателно съобразен в съответствие с потребностите на пациента.

Начин на приложение

Инжекционният разтвор се прилага интрамускулно, подкожно, бавно интравенозно или разреден като инфузия (вж. точка 6.6).

Интравенозната инжекция се поставя бавно в продължение на 2-3 минути.

Терапевтични цели и прекратяване на лечението

Преди да започне лечението с Трамалгин, трябва да се съгласува с пациента терапевтична стратегия, включваща продължителност на лечението и терапевтични цели, както и план за прекратяване на лечението, в съответствие с препоръките за справяне с болка. По време на лечението трябва да има чести контакти между лекаря и пациента с цел да се оцени необходимостта от продължително лечение, да се обсъди прекъсване на терапията и да се коригират дозите, при нужда. Когато пациентът не се нуждае повече от лечение с трамадол е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане. При липса на адекватно контролиране на болката, трябва да се има предвид възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вижте раздел 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трамадол, към опиати или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Остра интоксикация с алкохол, хипнотици, аналгетици, опиоидни или други психотропни вещества.
- При пациенти, които провеждат лечение с МАО-инхибитори или които са получавали такива през последните 14 дни (виж точка. 4.5).
- Неконтролирана епилепсия при провеждано антиепилептично лечение.
- За лечение на зависимост от наркотици.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

CYP2D6 метаболизъм:

Трамадол се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6. Ако пациентът има дефицит или пълна липса на този ензим, възможно е да не се постигне адекватен аналгетичен ефект.

Изчисленията сочат, че до 7 % от европейската популация е възможно да имат такъв дефицит.

Ако обаче пациентът е ултрабърз метаболитатор, съществува риск от развитие на нежелани реакции на опиоидна токсичност дори при обичайно предписваните дози.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повърхностно дишане, свиване на зениците, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи са възможни и симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които могат да са животозастрашаващи и много рядко летални. Изчисленото разпространение на ултрабързи метаболитатори в различните популации е обобщено по-долу:

Популация

Африканци/Етиопци

Разпространение %

29%



Афро-американци	от 3,4 % до 6,5 %
Азиатци	от 1,2 % до 2 %
Индоевропейци	от 3,6 % до 6,5 %
Гърци	6,0 %
Унгарци	1,9 %
Северноевропейци	от 1 % до 2 %

Серотонинов синдром

Серотониновият синдром е потенциално животозастрашаващо състояние, за което се съобщава при пациенти, приемащи трамадол в комбинация с други серотонинергични средства, или трамадол самостоятелно (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптомите на серотониновия синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. При съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията, в зависимост от тежестта на симптомите. Преустановяването на приложението на серотонинергични лекарствени продукти обикновено води до бързо подобряване на състоянието.

Трамадол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти приемащи опиоиди, пациенти с повишено вътречерепно налягане, с черепни травми, в шок или нарушения в съзнанието с неустановен произход; нарушения на дихателния център или дихателната функция.

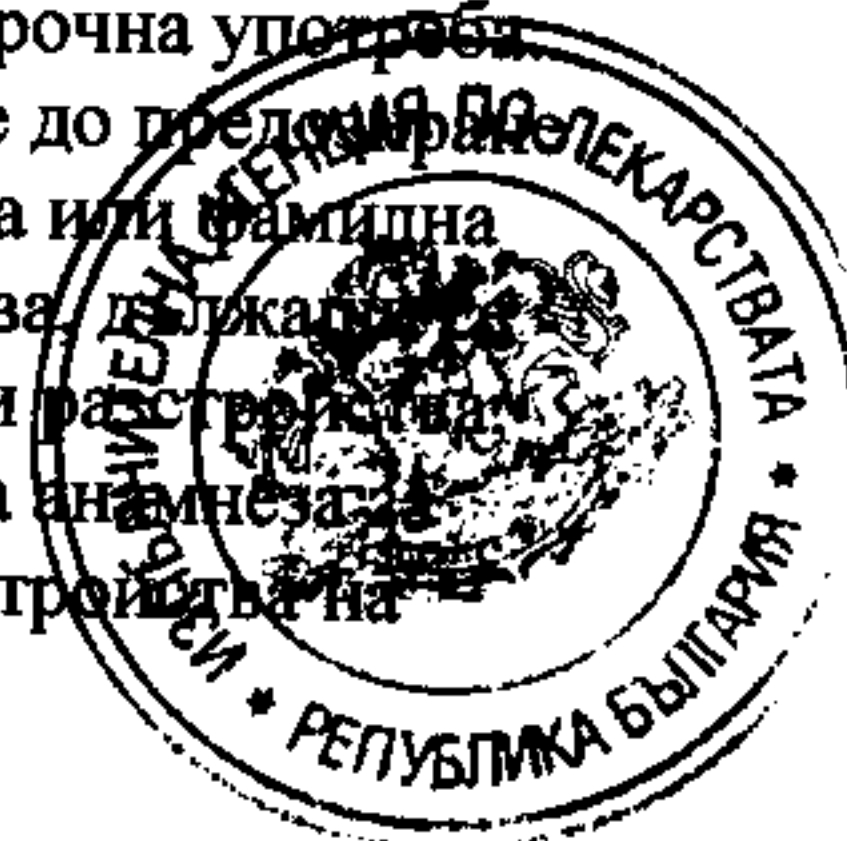
При пациенти, чувствителни към опиати, трамадол следва да се прилага много внимателно.

Повишено внимание се изисква при лечение на пациенти с респираторни проблеми; в случай на едновременно прилагане на лекарствени продукти, потискащи ЦНС (виж т. 4.5), или в случай на значително превишаване на препоръчаната дозировка (виж т. 4.9). Възможно е повишаване на риска от поява на дихателни нарушения.

При лечение с трамадол са наблюдавани случаи на гърчове при прием на терапевтични дози, главно при предразположени пациенти, като рискът се повишава, когато е превишена препоръчаната дневна доза от 400 mg. Рискът от гърчове може да се повиши и при едновременна употреба с други лекарства, които понижават гърчовия праг (виж т. 4.5). Пациенти с епилепсия или предразположени към гърчове трябва да бъдат лекувани с трамадол само при изключителни обстоятелства.

Толеранс, психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

При многократна употреба на опиоиди като Трамалгин, могат да се развият толеранс, физическа и психическа зависимост, както и психични и поведенчески разстройства след употреба на опиоиди (ППРУО). Многократната употреба на Трамалгин може да доведе до психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди (ППРУО). Рискът от поява на ППРУО се повишава при лечение с по-високи дози или при дългосрочна употреба. Злоупотреба или умишлена неправилна употреба на Трамалгин може да доведе до предозиране и/или до смърт. Рискът от развитие на ППРУО е повишен при пациенти с лична или семейна история (родители или братя и сестри) за психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на психоактивни вещества (включително психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на алкохол), настоящи пушачи и при пациенти с лична анамнеза за други психични нарушения (напр. голям депресивен епизод, тревожност и разстройства на личността).



Преди започване и по време на лечението с Трамалгин, терапевтичните цели и план за прекъсване на лечението трябва да бъдат съгласувани с пациента (виж раздел 4.2). Преди или по време на лечението, пациента трябва да бъде информиран за рисковете и за симптомите на ППРУО. Ако се появят такива симптоми, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар.

Ще се изисква мониториране на пациентите за признаци на поведение, което показва нужда от лекарство (напр. твърде ранно запитване за получаването му). Това включва разглеждане на едновременното приложение на опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на ППРУО, трябва да се обсъдят консултации със специалист по зависимости.

Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с трамадол, е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.

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.

Постоперативна употреба при деца

В литературата има публикувани съобщения, че постоперативното прилагане на трамадол при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия, поради обструктивна сънна апнея, води до редки, но животозастрашаващи нежелани събития. Необходимо е да се обръща особено внимание, когато трамадол се прилага на деца за постоперативно облекчаване на болка, придружено от непосредствено проследяване за симптоми на опиоидна токсичност, в това число респираторна депресия.

Деца с компрометирана дихателна функция

Трамадол не се препоръчва за употреба при деца, при които дихателната функция може да е компрометирана, включително деца с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или големи хирургични операции. Тези фактори могат да влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА, обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици понякога могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща проследяване и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на остра или хронична надбъбречна недостатъчност могат да включват, например, силна коремна болка, гадене и повръщане, ниско кръвно налягане, прекомерна умора, намален апетит и загуба на тегло.

Този продукт съдържа натрий по-малко от 1 mmol на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трамадол не трябва да се дава едновременно с МАО-инхибитори (виж т. 4.3). При пациенти, лекувани с МАО-инхибитори през последните 14 дни, преди употребата на опиоида петидин, са наблюдавани живото-застрашаващи взаимодействия върху централната



нервна система, респираторната и сърдечно-съдовата функция. Такива взаимодействия на МАО-инхибиторите не могат да бъдат изключени и при едновременно лечение с Трамалгин.

Едновременното приложение на трамадол и други лекарствени продукти с централно потискащо действие, включително и алкохол, засилват ефектите на трамадола върху ЦНС (виж точка 4.8).

Едновременната употреба на Трамалгин и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да доведе до респираторна депресия, хипотония, прекомерна седация, кома или смърт.

Резултатите от фармакокинетични проучвания показват, че при едновременно или предхождащо приложение на циметидин (ензимен редуктор) е малко вероятно да се появят клинични прояви на взаимодействие. Едновременно или предхождащо приложение на карбамазепин (ензимен индуктор) може да намали аналгетичният ефект и да скъси времето на действие на трамадола.

Едновременна употреба с морфинови агонисти-антагонисти (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) не се препоръчва, защото теоретично би могло да се намали аналгетичният ефект на чистия агонист.

Трамадол може да предизвика гърчове и да повиши потенциала на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRIs), трицикличните антидепресанти, антипсихотиците и на други лекарствени продукти понижаващи гърчовия праг (като бупропион, миртазапин, тетраhydroканабиол) за предизвикване на гърчове.

Съпътстващата терапевтична употреба на трамадол и серотонинергични лекарствени продукти, като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното поемане на серотонин и норепинефрин (SNRIs), инхибитори на моноаминооксидаза (виж. Точка 4.3), трициклични антидепресанти и миртазапин, могат да предизвикат серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точки 4.4 и 4.8).

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 проучено (виж т. 4.8).

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Изследвания при животни с трамадол разкриват, при много високи дози, влияние върху развитието на органите, осификация и неонатална смъртност. Не се наблюдават тератогенни ефекти. Трамадол преминава през плацентата. Няма налични адекватни доказателства за безопасността на трамадол при бременност при хора. Поради това трамадол не трябва да се използва от бременни жени.

Приложението на трамадол преди или по време на раждане не влияе върху маточните контракции. При новородени може да предизвика промени в дихателната честота, които обикновено не са клинично значими. Хроничната употреба по време на бременност може да доведе до симптоми на отнемане при новородените.



Кърмене

По време на кърмене, приблизително 0,1 % от дозата трамадол, приета от майката, се екскретира в кърмата. В непосредствения следродов период, при приемана перорална дневна доза до 400 mg от майката, това отговаря на средно количество трамадол, погълнато от кърмачетата, в размер на 3 % от дозата на майката, коригирана спрямо теглото. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с трамадол. Прекратяване на кърменето обикновено не се налага след прием на единична доза трамадол.

Фертилитет

Постамркетинговите изследвания не показват трамадол да оказва някакъв ефект върху фертилитета. Изследванията върху животни също не показват такъв ефект.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато е приложен съгласно инструкциите, Трамалгин може да предизвика сънливост, замайване и замъглено виждане, което може да влоши реакциите на шофьори и хора, които използват машини. Това важи в особена степен при комбинация с алкохол и други психотропни вещества.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се увеличава при бързо интравенозно приложение и поради тази причина трябва да се избягва. Най-често срещаните нежелани реакции при приложение на трамадол (над 10%) са гадене и световъртеж.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата отговаря на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), и такива с неизвестна честота.

Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции (диспнея, бронхоспазъм, свиркащи хрипове, ангионевротичен оток) анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: промени в апетита.

С неизвестна честота: хипогликемия.

Психични нарушения

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

Нежеланите психични реакции варират индивидуално по интензитет и характер (в зависимост от индивидуалната реактивност и продължителността на лечението). Могат да се наблюдават промени в настроението (обикновено въодушевление, по-рядко потиснатост), активността (по-често понижена, по-рядко повишена), познавателния и сензорния капацитет.

Възможна е поява на зависимост.

Симптоми на синдром на отнемане, подобни на тези при синдром на отнемане при опиоиди, могат да се появят, а именно: раздразнителност, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и гастроинтестинални смущения. Други симптоми проявяващи се много рядко при спиране на употребата на трамадол са: панически атаки, силна тревожност, халюцинации, парестезия, тинитус и необичайни симптоми на ЦНС (обърканост, делюзии, деперсонализация, дереализация, параноя).

Нарушения на нервната система



Много чести: световъртеж.

Чести: главоболие, сънливост.

Редки: нарушения в речта, парестезия, тремор, епилептиформени гърчове, неволеви мускулни контракции, абнормна координация, синкоп.

С неизвестна честота: серотонинов синдром.

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).

Нарушения на очите

Редки: замъглено виждане, мидриаза, миоза.

Сърдечни нарушения

Нечести: кардиоваскуларни (палпитации, тахикардия).

Тези нежелани лекарствени реакции могат да се появят предимно при венозно приложение и при пациенти подложени на физически стрес.

Редки: брадикардия.

Съдови нарушения

Нечести: постурална хипотония или кардиоваскуларен колапс.

Тези нежелани лекарствени реакции могат да се появят предимно при венозно приложение и при пациенти подложени на физически стрес.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: диспнея, респираторна депресия.

Потискане на дишането може да се прояви при значително превишаване на препоръчаните дози или ако се използват едновременно други централни депресанти (виж т. 4.5).

Има съобщения за влошаване на астма (макар че няма установена със сигурност причинна връзка).

С неизвестна честота: хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: сухота в устата, повръщане, констипация.

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

Хепато-билиарни нарушения

Има съобщения за изолирани случаи на транзиторно повишение на чернодробните ензими по време на лечение с трамалгин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: хиперхидроза.

Нечести: кожни реакции (пруритус, обрив, уртикария).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: мускулна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора.



Изследвания

Редки: повишаване на кръвното налягане.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Трамалгин може да доведе до лекарствена зависимост дори и в терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира според индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на лечението с опиоиди (вижте раздел 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg

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. Съобщава се и за серотонинов синдром.

Лечение

Прилагат се основните реанимационни мерки, като интубация и поддържане на дихателните и циркулационни функции в зависимост от симптомите. Антидот за респираторна депресия е налоксон. При експерименти с животни, налоксон не показва ефект при гърчове. В тези случаи трябва да се приложи венозно диазепам.

В случай на перорална интоксикация, деконтаминиране с активен въглен или чрез стомашна промивка се препоръчва само в рамките на 2 часа след приема на трамадол. Стомашно деконтаминиране на по-късен етап може да бъде полезно в случай на интоксикация с изключително големи количества.

Трамадол се елиминира в минимална степен от серума чрез хемодиализа или хемофилтрация. Поради това, лечение на остра интоксикация с Трамалгин единствено чрез хемодиализа или хемофилтрация не е подходящо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Трамадол е централно действащ опиатен аналгетик. Той е неселективен чист агонист на μ , δ и κ опиатните рецептори с по-висок афинитет към μ рецептора. Други механизми, които допринасят за неговия аналгетичен ефект са потискане на невроналния обратен прием на норадреналин и повишено освобождаване на серотонин.

Трамадол има антитусивен ефект. За разлика от морфин, аналгетичните дози на трамадол в голям диапазон нямат потискащ дишането ефект. Освен това и чревният мотилитет се засяга в по-малка степен. Ефектите върху кардиоваскуларната система са с тенденция да бъдат слаби. Мощността на трамадол се отчита като 1/10 (една десета) до 1/6 (една шеста) от тази на морфина.

Педиатрична популация



Ефектите от ентерално и парентерално приложение на трамадол са изследвани в клинични проучвания, включващи повече от 2000 педиатрични пациенти във възрастовата граница от новородени до 17-годишна възраст. Показанията за лечение на болка, изследвани в тези проучвания, включват болка след операция (основно коремна), след хирургична екстракция на зъб, в резултат на фрактури, изгаряния и травми, както и други състояния с наличие на болка, които е вероятно да изискват лечение с аналгетици в продължение на поне 7 дни.

Установено е, че в единични дози до 2 mg/kg или многократни дози до 8 mg/kg на ден (до максимум 400 mg на ден), ефикасността на трамадол е по-голяма от тази на плацебо и по-голяма или равна с тази на парацетамол, налбуфин, петидин или по-ниски дози морфин. Проведените проучвания потвърждават ефикасността на трамадол. Профилът на безопасност на трамадол е сходен при възрастни и педиатрични пациенти над 1 година (виж. т. 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно приложение трамадол се усвоява бързо и изцяло, като достига пикова плазмена концентрация (C_{max}) за 45 минути. Бионаличността му е почти 100%.

Разпределение

Трамадол преминава през кръвно-мозъчната и плацентарна бариери. Много малки количества от съединението и неговото О-дезметил производно се откриват в кърмата (съответно 0,1% и 0,02% от приложената доза).

Биотрансформация

При хора трамадол се метаболизира основно чрез N- и О-деметиране и конюгация на О-деметираните продукти с глюкоронова киселина. Само О-дезметилтрамадол е фармакологично активен. Има значителни вътреиндивидуални количествени разлики между останалите метаболити.

Досега в урината са открити единадесет метаболита.

Опитите с животни показват, че О-дезметилтрамадол е по-мошен от основното съединение с фактор равен на 2-4.

Инхибирането на единия или двата изоензими CYP3A4 и CYP2D6, участващи в биотрансформацията на трамадол, може да повлияе на плазмената концентрация на трамадол или неговия активен метаболит.

Елиминиране

Трамадол и неговите метаболити се екскретират почти напълно чрез бъбреците. Кумулативната уринарна екскреция, е 90% от общата радиоактивност на приложената доза. Елиминационния полуживот е $T_{1/2\beta}$ е приблизително 6 часа независимо от начина на приложение. Полуживотът на О-дезметилтрамадол ($T_{1/2\beta}$ при 6 здрави доброволци) е 7,9 h (между 5,4 – 9,6 h) и приблизително съвпада с това на трамадола.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти над 75 години времето на полуживот може да е леко удължено с фактор 1,4.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с цироза на черния дроб установените стойности на времето на полуживот са $13,3 \pm 4,9$ h (за трамадол) и $18,5 \pm 9,4$ h (за О-дезметилтрамадол), а в екстремни случаи 22,3 h и 36 h.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 5 ml/min) стойностите са съответно $11 \text{ h} \pm 3,2$ h и $16,9 \pm 3$ h, в екстремни случаи съответно 19,5 h и 43,2 h.



Линеарност

Трамадол има линеен фармакокинетичен профил в рамките на терапевтичната доза.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Връзката между серумните концентрации и аналгетичния ефект е дозо-зависима, но в отделните случаи варира значително. Обикновено серумна концентрация от 100-300 ng/ml е ефективна.

Педиатрична популация

Установено е, че фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол след перорален прием както на еднократна доза, така и на многократни дози при деца на възраст между 1 и 16 години е сходна с тази при възрастни, когато дозата се определя спрямо телесното тегло, но е с по-голяма вариабилност при деца на 8 или по-малко години.

При деца под 1-годишна възраст, фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол е изследвана, но не е напълно установена. Информация от проучвания, включващи тази възрастова група, показва, че скоростта на образуване на О-дезметилтрамадол чрез CYP2D6 се повишава непрекъснато при новородени, като се приема, че нивата на активност на CYP2D6 при възрастните пациенти, се достигат на около 1-годишна възраст. В допълнение, недоразвитите система за глюкурониране и бъбречна функция могат да доведат до бавно елиминиране и акумулиране на О-дезметилтрамадол при деца под 1-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При многократно орално и парентерално приложение на трамадол в продължение на 6-26 седмици при плъхове и кучета и орално приложение 12 месеца на кучета хематологичните, клиничкохимичните и хистологични проучвания не показват наличие на свързани със съединението промени.

Проявите от страна на централната нервна система се наблюдават единствено след високи дози, значително над терапевтичния диапазон и се изразяват в: безпокойство, саливация, конвулсии и намалено телесно тегло. Плъхове и кучета понасят орални дози от съответно 20 mg/kg и 10 mg/kg телесно тегло, а при кучета прилагането на ректални дози от 20 mg/kg телесно тегло не води до появата на никакви реакции.

При плъхове, трамадол в дози по-високи от 50 mg/kg/ден причиняват появата на токсични ефекти при майките и повишена неонатална смъртност. При поколенията забавянето се наблюдава под формата на нарушена осификация и забавено отваряне на влагалището и очите. Мъжкият фертилитет не се засяга. При по-високи дози (над 50 mg/kg/ден) при женските индивиди се наблюдава понижена честота на забременяване. При зайци, след приложение на дози над 125 mg/kg има токсични ефекти при женските и скелетни аномалии у новородените. При някои системи за изследвания *in vitro* има данни за мутагенни ефекти. Проучванията *in vivo* не показват такива ефекти. Съгласно натрупаните до момента данни, трамадол може да се класифицира като немутагенен.

Проучванията на туморогенния потенциал на трамадолов хидрохлорид са провеждани при плъхове и мишки.

Проучването при плъхове не показва данни за свързано със съединението увеличение честотата на туморите. При проучванията върху мишки има повишена честота на чернодробноклетъчните аденоми при мъжки индивиди (дозо-зависимо, незначимо повишение от 15 mg/kg) и повишена честота на белодробните тумори при женски индивиди при всички дозови групи (значимо, но не дозо-зависимо).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Инжекционният разтвор на трамадол притежава физико-химични несъвместимости с инжекционните разтвори на следните лекарства: диклофенак, индометацин, диазепам, фенилбутазон, флунигразепам, мидазолам, глицерол тринитрат, лизинов ацетилсалицилат, пироксикам. Препоръчва се да се имат предвид тези случаи на несъвместимости, особено при пациенти, които получават повече медикаменти.

6.3 Срок на годност

4 (четири) години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
Да не се замразява!

6.5 Вид и съдържание на 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

Няма специални изисквания.

Трамалгин е физически и химически съвместим със следните разтвори:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)

Глюкоза 50 mg/ml (5%)

Интравенозния разтвор трябва да е прясно приготвен и да се използва веднага. Трябва да се прилага само бистър разтвор. Ако се забележат кристали или утайки, разтворът да не се използва.

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 11.04.2005
Дата на последно подновяване: 31.5.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2024

