

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Трамадол ретард таблети со продолжено ослободување 100 mg

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 100 mg трамадол хидрохлорид, што е еквивалентно на 87,84 mg трамадол, соодветно.

Експципиенс:

	100 mg таблети
лактоза	194,75 mg

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување.

Таблети од 100 mg: бели, овални, биконвексни, обложени со тенок филм.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Третман на умерени до тешки болки.

Лекот Трамадол ретард е индициран кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и повеќе.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата треба да се прилагоди на интензитетот на болката и на осетливоста кај секој пациент поединечно. Вообичаено, треба да се одбере најниската ефикасна доза за аналгезија. Вкупната дневна доза на активната супстанција од 400 mg не треба да се надминува, освен во посебни околности.

Освен ако не е поинаку препишано, лекот Трамадол ретард треба да се администрира на следниов начин:

*Возрасни и адолесценти над 12 годишна возраст*

Вообичаената почетна доза е 50-100 mg трамадол хидрохлорид два пати на ден, наутро и навечер. Доколку е потребна почетна доза што е помала од 100 mg, треба да се користи алтернативен производ што содржи трамадол хидрохлорид. Доколку не се постигне доволно ублажување на болката, дозата може да се зголеми до 150 mg или 200 mg трамадол хидрохлорид два пати на ден (погледнете во точка 5.1).

Деца

Лекот Трамадол ретард не е погоден за употреба кај деца на возраст под 12 години

*Геријатриски пациенти*



Вообичаено не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти до 75 годишна возраст без клинички манифестна хепатална или ренална инсуфициенција. Кај постари пациенти, над 75 години, елиминацијата може да е продолжена. Затоа, по потреба, дозниот интервал треба да се продолжи во согласност со потребите на пациентот.

#### *Ренална инсуфициенција/дијализа и хепатални нарушувања*

Кај пациентите со ренална и/или хепатална инсуфициенција, елиминацијата на трамадолот е одложена. Кај овие пациенти потребно е внимателно да се превземе продолжување на дозните интервали во согласност со потребите на пациентот. Во случаи на тешка бубрежна и/или тешка хепатална инсуфициенција не се препорачува употребата на Трамадол ретард таблетите со продолжено ослободување.

#### Начин на администрација

Перорална употреба.

Таблетите треба да се земаат цели, не треба да се делат или цвакаат, со доволно течност, независно од оброците.

#### Времетраење на администрацијата

Трамадолот во ниту еден случај не треба да се употребува подолго од она што е навистина потребно. Доколку е неопходен долготраен третман на болката со трамадол со оглед на природата и сериозноста на болеста, треба да се спроведе внимателно и редовно следење (доколку е потребно со прекини во третманот) за да се утврди дали и до кој степен е потребен понатамошен третман.

#### Цели на терапијата и прекин на терапијата

Пред започнување на терапијата со Трамадол ретард, потребно е заедно со пациентот да се направи стратегија за терапијата која вклучува времетраење на терапија и цели на терапија, и план за прекин на терапијата, во согласност со водичите за менаџирање на болка. За време на терапијата, потребни се чести контакти на пациентот со лекарот со цел да се евалуира потребата за континуирана терапија, да се смета на прекин на терапијата и да се прилагоди дозирањето доколку е потребно. Кога за пациентот нема потреба повеќе од терапија со трамадол, се советува дозата постепено да се намалува со цел да се спречи појава на симптоми на повлекување. Во одсуство на соодветна контрола на болка, треба да се смета на можност за хипералгезија, толеранција и прогресија на постоечкото заболување (погледнете во точка 4.4).

### 4.3 Контраиндикации

Лекот Трамадол ретард е контраиндициран

- При хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1
- При акутни интоксикации со алкохол, хипнозици, седативи, опиоиди или психотропни лекови.
- Кај пациентите што примаат МАО инхибитори или ги земале во последните 14 дена.
- Кај пациенти со епилепсија коишто не се адекватно контролирани со терапија.
- За употреба при третман за одвикување од наркотици.

### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Трамадол треба да се користи со посебна претпазливост кај пациенти што се зависни од опиоиди, пациенти со повреда на главата, шок, со намалено ниво на свест од непознато потекло, нарушувања на респираторниот центар или функција, зголемен интракранијален притисок.

Кај пациентите што се осетливи на опијати, трамадол треба да се користи само со претпазливост

Била пријавена појава на конвулзии кај пациенти коишто го земале трамадол во препорачаните дози. Ризикот може да се зголеми кога дозите на трамадол ја надминуваат препорачаната горна дневна граница на дозата (400 mg). Покрај тоа, трамадол може да го зголеми ризикот од епилептични напади кај пациенти коишто земаат други лекови кои го намалуваат прагот на напади (погледнете во точка 4.5). Пациентите со епилепсија или оние коишто се подложни на напади треба да се лекуваат со трамадол само доколку постојат убедливи околности.

Потребна е претпазливост кога се третираат пациенти со респираторна депресија или ако истовремено се администрираат лекови со депресивно дејство на ЦНС (погледнете во точка 4.5), или доколку значително се надмине препорачаната доза (погледнете во точка 4.9), затоа што во овие ситуации не може да се исклучи можноста за респираторна депресија.

#### Серотонински синдром

Серотонински синдром, состојба што е потенцијално опасна по животот, бил пријавен кај пациенти коишто примале трамадол во комбинација со други серотонергични лекови или само трамадол (погледнете во точките 4.5, 4.8 и 4.9).

Доколку е клинички оправдан истовремениот третман со други серотонергични лекови, се препорачува внимателно следење на пациентот, особено за време на започнувањето на третманот и зголемувањата на дозата.

Симптомите на серотонински синдром може да вклучуваат промени во менталниот статус, автономна нестабилност, невромускулни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

Доколку постои сомневање за серотонински синдром, треба да се земе предвид намалување на дозата или прекин на терапијата во зависност од тежината на симптомите. Повлекувањето на третманот со серотонергичните лекови вообичаено доведува до брзо подобрување на состојбата.

#### Нарушувања на дишењето поврзани со спиењето

Опиоидите можат да предизвикаат нарушувања на дишењето поврзани со спиењето, вклучувајќи централна ноќна апнеа (CSA) и хипоксемија поврзана со спиењето. Употребата на опиоиди го зголемува ризикот од CSA на дозно зависен начин. Кај пациенти кои се презентираат со CSA, треба да се земе предвид намалување на вкупната доза на опиоиди.

#### Адренална инсуфициенција

Опиоидните аналгетици повремено може да предизвикаат реверзибилна адренална инсуфициенција за која е потребен мониторинг и заменска терапија со глюкокортикоиди. Симптомите на акутна или хронична адренална инсуфициенција може да вклучуваат на пр. силна абдоминална болка, гадење и повраќање, низок крвен притисок, екстреман замор, намален апетит и губење на телесната тежината.

#### Толеранција и нарушена употреба на опиоиди (злоупотреба и зависност)

Толеранција, физичка и психичка зависност, и нарушена употреба на опиоиди (OUD) може да е појава по повторена администрација на опиоиди како што е трамадол. Повторена употреба на трамадол може да доведе до нарушена употреба на опиоиди (OUD). Висока доза продолжена терапија со опиоиди може да го зголеми ризикот за појава на OUD. Злоупотреба или намерна неправилна употреба на трамадол може да резултира со предозирање и/или смрт. Ризикот за појава на OUD е зголемен кај пациенти со лична или фамилијарна историја (родители или деца) на нарушена употреба на опиоиди (вклучително и нарушена употреба на алкохол), кај сегашни пушачи или кај пациенти со лична историја на други душевни нарушувања (на пр. голема (мајорна) депресија, анксиозност и нарушувања на личноста).

Пред започнување на терапијата со трамадол и за време на терапијата, со пациентот треба да се договараат цели на терапијата и план за прекин на терапијата (погледнете во точка 4.2). Пред и за време на терапијата пациентите треба исто така да се информираат за ризикот и знаците на OUD. Доколку се појават овие знаци, пациентите треба да се советуваат да го контактираат нивниот лекар.

Пациентите ќе треба да се следат за знаци на однесување како да бараат дрога (на пр. како рано да бараат повторни дози). Ова вклучува и преглед на истовремените опиоиди и психо-активни лекови (како што се бензодијазепини). За пациенти со знаци и симптоми на OUD, треба да се смета за совет со специјалист за одвикнување од зависности.

Трамадол не е погоден за употреба како замена кај пациенти што се зависни од опиоиди. Иако е опиоиден агонист, трамадол не може да ги потисне симптомите на повлекување од морфин.

Истовремената употреба на трамадол и седативни лекови како што се бензодијазепини или сродни лекови може да доведе до седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради овие ризици, истовременото препишување со овие седативни лекови треба да биде резервирано за пациенти каде што не се можни алтернативни терапевтски опции. Доколку се донесе одлука да се препише трамадол истовремено со седативни лекови, треба да се користи најниската ефикасна доза, а времетраењето на третманот треба да биде што е можно пократко.

Пациентите треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Во овој поглед, силно се препорачува да се информираат пациентите и нивните старатели да бидат свесни за овие симптоми (погледнете во точка 4.5).

Кога на пациентот повеќе не му е потребна терапија со трамадол, може да се советува постепено намалување на дозата за да се спречи појавата на симптомите на повлекување.

#### Метаболизам на CYP2D6

Трамадолот се метаболизира преку црнодробниот ензим CYP2D6. Ако пациентот има недостаток или целосен дефицит на овој ензим, може да не се постигне соодветно аналгетско дејство. Проценките покажуваат дека до 7% од припадниците на белата раса може да го имаат овој недостаток. Меѓутоа, ако пациентот е ултра брз метаболитатор, постои ризик од развој на несакани дејства на опиоидна токсичност дури и при дозите што вообичаено се препишуваат. Општите симптоми на опиоидна токсичност вклучуваат конфузија, спосаност, плитко дишење, мали зеници, гадење, повраќање, запек и губење на апетитот. Во тешки случаи, таа може да вклучува симптоми на циркулаторна и респираторна депресија, коишто можат да бидат опасни по животот и во многу ретки случаи се фатални. Проценките на преваленцата на ултра брзи метаболитатори кај различните популации се сумирани подолу.

Популација	Преваленца %
Африканско/Етиописка	29%
Афроамериканска	3,4% до 6,5%
Азиска	1,2% до 2%
Кавкаска	3,6% до 6,5%
Грчка	6,0%
Унгарска	1,9%
Северно Европска	1% до 2%

#### Постоперативна употреба кај деца

Во објавената литература постојат извештаи дека трамадол, даден постоперативно кај деца по тонзилектомија и/или аденоидектомија за опструктивна носна апнеа, довел до ретки, но опасни по живот несакани настани. Потребна е голема претпазливост кога трамадол се администрира кај деца за постоперативно ублажување на болката и третманот треба да биде придружен со внимателно следење на симптомите на опиоидна токсичност, вклучително и респираторна депресија.

#### Деца со нарушена респираторна функција

Трамадол не се препорачува за употреба кај деца каде што може да биде компромитирана респираторната функција, вклучувајќи невромускулни нарушувања, тешки срцеви или респираторни состојби, инфекции на горниот респираторен тракт или белите дробови,

повеќекратна траума или обемни хируршки процедури. Овие фактори можат да ги влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, целосен дефицит на лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Трамадол ретард содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

#### 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Не се препорачува употреба на Трамадол ретард во комбинација со MAO инхибитори и (погледнете во точка 4.3).

Кај пациенти третиран со MAO инхибитори во последните 14 дена пред употребата на опиоидот петидин, биле забележани интеракции на централниот нервен систем, респираторната и кардиоваскуларната функција, што биле опасни по животот. Истите интеракции со MAO инхибиторите не можат да се исклучат за време на третманот со лекот Трамадол ретард.

Истовремената администрација на трамадол со други лекови со депресивно дејство на централниот нервен систем, вклучително и алкохол, може да ги потенцира несаканите дејства на ЦНС (погледнете во точка 4.8).

Резултатите од фармакокинетските студии досега покажаа дека при истовремена или претходна администрација на циметидин (ензимски инхибитор) веројатно нема да дојде до појава на клинички значајни интеракции. Истовремената или претходната администрација на карбамазепин (ензимски индуктор) може да го намали аналгетското дејство и да го скрати времетраењето на дејството.

Истовремената употреба на опиоиди со седативни лекови како што се бензодиазепини или сродни лекови го зголемува ризикот од седација, респираторна депресија, кома и смрт поради адитивното депресивно дејство на ЦНС. Дозата и времетраењето на истовремената употреба треба да бидат ограничени (погледнете во точка 4.4). Истовремена употреба на Трамадол ретард со габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да резултира со респираторна депресија, хипотензија, длабока седација, кома или смрт.

Трамадолот може да предизвика конвулзии и да го зголеми потенцијалот на селективните инхибитори на повторното превземање на серотонинот (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), трицикличните антидепресиви, антипсихотиците и другите лекови кои го намалуваат прагот на грчеви (како бупропион, миртазапин, тетраhydroканабинол) да предизвикаат конвулзии.

При истовремена употреба на трамадол со серотонергични лекови, како што се селективните инхибитори на повторното превземање на серотонинот (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), MAO инхибиторите (погледнете во точка 4.3), трицикличните антидепресиви и миртазапинот може да настане серотонински синдром, потенцијално живото-загрозувачка состојба

Потребна е претпазливост при истовремена терапија со трамадол и кумарински деривати (како што е варфарин) поради извештаите за зголемување на INR со големи крварења и појава на ехيمози кај некои пациенти.

Други активни супстанции за кои е познато дека го инхибираат CYP3A4, како што се кетоконазол и еритромицин, може да го инхибираат метаболизмот на трамадолот (N-



деметилација), а веројатно и метаболизмот на активниот О-деметиран метаболит. Клиничкото значење на оваа интеракција не е познато (погледнете во точка 4.8).

Во мал број на студии, пред или постоперативната употреба на антиеметичкиот 5-НТЗ антагонист ондансетрон ја зголемила потребата од трамадол кај пациенти со постоперативна болка.

#### 4.6 Плодност, бременост и доење

##### Бременост

Во студиите кај животни со трамадол, при многу високи дози биле откриени несакани дејства врз развојот на органите, осификацијата и неонаталната смртност. Трамадол ја преминува плацентата. Нема доволно достапни докази за безбедноста на трамадол при бременоста кај луѓето. Затоа трамадол не треба да се користи кај бремени жени.

Трамадол, администриран пред или за време на раѓањето, не влијае на контрактилноста на матката. Кај новороденчињата може да предизвика промени во респираторната стапка кои вообичаено не се клинички значајни. Хроничната употреба за време на бременоста може да доведе до неонатални симптоми на повлекување.

##### Доење

Приближно 0,1% од мајчината доза на трамадол се излучува во мајчиното млеко. Во непосредниот период по породувањето, за перорална дневна доза земена од страна на мајката до 400 mg, тоа одговара на средна количина на трамадол што е внесен од страна на доенчињата од 3% од дозата, прилагодена според телесната тежина на мајката. Поради оваа причина, трамадол не треба да се користи за време на лактацијата, или алтернативно, доењето треба да се прекине за време на третманот со трамадол. Прекилот на доењето вообичаено не е потребен по единечна доза на трамадол.

##### Плодност

Постмаркетинското следење не укажува на ефект на трамадол врз плодноста. Во студиите кај животни не бил забележан ефект на трамадол врз плодноста.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Овој лек има силно дејство врз психофизичката способност, особено при истовремено консумирање на алкохол. Затоа, пациентите не смеат да ракуваат со машини и да возат моторни возила за време на терапијата.

#### 4.8 Несакани дејства

При проценката на несаканите дејства фреквенциите се дефинирани на следниов начин:

- многу чести ( $\geq 1/10$ ),
- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),
- помалку чести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ),
- ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ),
- многу ретки ( $< 1/10,000$ ),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Најчесто пријавени несакани реакции се гадење и зашеметеност, кои се појавуваат кај повеќе од 10% од пациентите.

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на имунолошкиот				Алергиски реакции (на пр.	



систем				диспнеа, бронхоспазам, свирење од градите, ангионевротски едем) и анафилакса.	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната				Промени во апетитот	Хипогликемија
Психијатриски нарушувања				Халуцинации, конфузија, нарушување на спиењето, делириум, анксиозност и кошмари. Може да се појават несакани психички дејства по администрација на трамадол, кои се разликуваат кај различни лица по интензитет и природа (во зависност од личноста и времетраењето на третманот). Тие вклучуваат промени во расположението (обично еуфорија, повремено дисфорија), промени во активноста (обично истиснување, повремено големување) и промени во когнитивниот и сензорниот капацитет (на пр., однесување при носење на одлуки, нарушувања на перцепцијата). Може да се појави	



				<p>зависност од лекот.<sup>1</sup></p> <p>Симптомите на синдромот на повлекување од лекот, слични на оние коишто се појавуваат при одвикнување од опијати, може да се појават на следниов начин: агитација, анксиозност, нервоза, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми.</p> <p>Други симптоми кои многу ретко се забележани при прекинот на третманот со трамадол вклучуваат: напади на паника, тешка анксиозност, халуцинации, парестезија, тинитус и невообичаени симптоми на ИДС (на пример, конфузија, заблуди, деперсонализација, дереализација, параноја).</p>	
Нарушувања на нервниот систем	Запометаност	Главоболка, поспаност		<p>Нарушувања на говорот, парестезија, тремор, епилептиформни и конвулзии, неволни мускулни контракции, абнормална координација,</p>	Серотонински синдром



				<p>синкопа.</p> <p>Конвулзии главно се појавуваат по администрација на високи дози на трамадол или по истовремен третман со лекови коишто може да го намалат прагот на напади (погледнете во точките 4.4 и 4.5).</p>	
Нарушувања на очите				Миоза, мидријаза, заматен вид.	
Кардијални нарушувања			Кардиоваскулар на регулација (палпитации, тахикардија). Овие несакани дејства може да се појават особено при интравенозна администрација и кај пациенти коишто се под физички стрес.	Брадикардија	
Васкуларни нарушувања			Кардиоваскулар на регулација (постурална хипотензија или кардиоваскуларен колапс). Овие несакани дејства може да се појават особено при интравенозна администрација и кај пациенти коишто се под физички стрес.		
Распираторни, торакални и медијастинални нарушувања				<p>Распираторна депресија, диспнеа. Ако препорачаните дози значително се надминат и</p>	Икање

				истовремено се администрираат други супстанции со депресивно централно дејство (погледнете во точка 4.5), може да се појави респираторна депресија. Пријавено е влошување на астмата, иако не била воспоставена причинско-последична врска.	
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Констипација сува уста, повраќање,	Нагони за повраќање; гастроинтестинален дискомфорт (чувство на притисок во стомакот, надуеност), дијареја.		
Хепатобилијарни нарушувања					Во неколку изолирани случаи, било забележано зголемување на вредностите на хепаталните ензими во временска поврзаност со терапевтската употреба на трамадол.
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Хиперхидроза	Дермални реакции (на пр. пруритус, црвенило на кожата, уртикарија)		
Мускулно-скелетни				Моторна слабост	

нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво				
Ренални и уринарни нарушувања				Нарушувања на мокрењето (дизурија и уринарна ретенција).
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Истоштено ст		
Испитувања				Зголемување на крвниот притисок

<sup>1</sup>Повторена употреба на Трамадол ретард може да доведе до зависност од лекот, дури и при терапевтски дози. Ризикот за зависност од лекот може да варира во зависност од индивидуалните ризик фактори на пациентот, дозирање и времетраење на опиоидната терапија (погледнете во точка 4.4).

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

## 4.9 Предозирање

### Симптоми

Во принцип, при интоксикација со трамадол треба да се очекуваат симптоми што се слични на симптомите на другите аналгетици со централно дејство (опиоиди). Тука се особено вклучени миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушувања на свеста до кома, конвулзии и респираторна депресија до респираторен застој. Бил пријавен и серотонински синдром.

### Третман

Се применуваат општите итни мерки. Држете го респираторниот тракт прооден (аспирација!), одржувајте го дишењето и циркулацијата во зависност од симптомите. Противотров за респираторната депресија е налоксон. Во експериментите со животни налоксонот немал ефект врз конвулзиите. Во такви случаи, треба да се дава интравенски дијацетам.

Во случај на перорална интоксикација, гастроинтестиналната деконтаминација со активиран јаглен или со гастрична лаважа се препорачува само во рок од 2 часа по земањето на трамадол. Гастроинтестиналната деконтаминација во подоцнежен временски интервал може да биде корисна во случај на интоксикација со исклучително големи количини или формулации со продолжено ослободување.

Трамадолот само минимално се елиминира од серумот со помош на хемодијализа или хемофилтрација. Затоа, третманот на акутната интоксикација со лекот Трамадол ретард само со хемодијализа или хемофилтрација не е погоден за детоксикација.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

## 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: аналгетици, други опиоиди, АТС код: N02AX02.

### Механизам на дејство

Трамадол е опиоиден аналгетик со централно дејство. Тој е неселективен чист агонист на  $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$  опиоидните рецептори со повисок афинитет за  $\mu$  рецепторот. Други механизми коишто можат да придонесат за неговото аналгетско дејство се инхибиција на невронското преземање на норадреналин и подобрување на ослободувањето на серотонин.

### Клиничка ефикасност и безбедност

Трамадол има антитусивно дејство. За разлика од морфинот, аналгетските дози на трамадол во широк опсег немаат депресивно респираторно дејство. Исто така гастроинтестиналниот мотилитет е помалку засегнат. Ефектите врз кардиоваскуларниот систем имаат тенденција да бидат мали. Јачината на трамадол била пријавена дека е 1/10 (една десетина) до 1/6 (една шестина) од онаа на морфинот.

### Педијатриска популација

Ефектите од ентералната и парентералната администрација на трамадол биле испитани во клиничките испитувања во кои биле вклучени повеќе од 2000 педијатриски пациенти на возраст од новороденче до 17-годишна возраст. Индикациите за третман на болката, што биле проучувани во тие испитувања, вклучувале болка по операција (главно абдоминална), по хируршко вадење на заби, поради фрактури, изгореници и трауми, како и други болни состојби за кои веројатно ќе биде потребен аналгетски третман од најмалку 7 дена.

При единечни дози до 2 mg/kg или повеќекратни дози до 8 mg/kg на ден (до максимум 400 mg на ден) било откриено дека трамадол е поефикасен во однос на плацебо, и поефикасен или еднакво ефикасен на парацетамол, налбуфин, петидин или мала доза на морфин. Спроведените испитувања ја потврдија ефикасноста на трамадол. Безбедносниот профил на трамадол бил сличен кај возрасни и педијатриски пациенти постари од 1 година (погледнете во точка 4.2).

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Повеќе од 90% од трамадолхидрохлорид се апсорбира по перорална администрација. Просечната апсолутна биорасположивост е приближно 75%, без оглед на истовремениот внес на храна. Разликата помеѓу апсорбираниот и достапниот неметаболизиран трамадол веројатно се должи на нискиот ефект на првиот премин. Ефектот на првиот премин по перорална администрација е најмногу 30%.

### Дистрибуција

По перорална администрација на трамадол хидрохлорид таблетите се продолжило ослободување од 100 mg, максималната концентрација во плазмата  $C_{max} = 141 \pm 40$  ng/ml се постигнува во рок од 4,9 часа. По администрација на доза од 200 mg на трамадол хидрохлорид таблетите се продолжило ослободување, максималната концентрација во плазмата  $C_{max} = 260 \pm 62$  ng/ml се постигнува во рок од 4,8 часа.

Трамадолот има висок афинитет за ткивата ( $V_{d,b} = 203 \pm 40$  l). Тој се врзува за плазматските протеини за приближно 20%.

Трамадол ги преминува крвно-мозочните и плацентарните бариери. Многу мали количини на супстанцијата и неговиот О-дезметил дериват се пронаоѓаат во мајчиното млеко (0,1% и 0,02% соодветно на примената доза).

**Биотрансформација** Кај луѓето, трамадолот главно се метаболизира со помош на N- и O-деметилација и конјугација на производите на O-деметилацијата со помош на глукуронска киселина. Само O-дезметилтрамадол е фармаколошки активен. Постојат значителни квантитативни разлики помеѓу другите метаболити. Досега во урината биле пронајдени единаесет метаболити. Експериментите со животни покажале дека O-дезметилтрамадол е



повеќе потентен од матичната супстанција за фактор 2 - 4. Неговиот полуживот  $t_{1/2,\beta}$  (6 здрави доброволци) е 7,9 часа (опсег 5,4 - 9,6 часа) и е приближен на полуживотот на трамадол.

Инхибицијата на еден или на двата типа на изоензими CYP3A4 и CYP2D6 што се вклучени во биотрансформацијата на трамадол може да влијае на плазматската концентрација на трамадол или на неговиот активен метаболит.

#### Елиминација

Трамадолот и неговите метаболити речиси целосно се излачуваат преку бубрезите. Кумулативната уринарна екскреција изнесува 90% од вкупната радиоактивност на администрираната доза. Полуживотот на елиминација  $t_{1/2,\beta}$  е приближно 6 часа, без оглед на начинот на администрација. Кај пациентите што се постари од 75 години, тој може да биде продолжен за фактор од приближно 1,4. Во случаи на нарушена хепатална и бубрежна функција, полуживотот може да биде малку продолжен. Кај пациенти со цироза на црниот дроб, полуживотот на елиминација е  $13,3 \pm 4,9$  часа (трамадол) и  $18,5 \pm 9,4$  часа (О-дезметилтрамадол), а во екстреман случај 22,3 часа и 36 часа соодветно. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс  $< 5$  ml/min) вредностите изнесувале  $11 \pm 3,2$  часа и  $16,9 \pm 3$  часа, а во екстреман случај 19,5 часа и 43,2 часа соодветно.

#### Линеарност/нелинеарност

Трамадолот има линеарен фармакокинетски профил во рамки на терапевтскиот дозен опсег.

#### Фармакокинетска/фармакодинамска врска(и)

Врската помеѓу серумските концентрации и аналгетското дејство зависи од дозата, но може значително да варира во изолирани случаи. Серумската концентрација од 100 - 300 ng/ml е најчесто ефикасна.

#### Педијатриска популација

За фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол по единечна и повеќекратна перорална администрација кај испитаници на возраст од 1 година до 16 години било утврдено дека е генерално слична на онаа кај возрасните, по прилагодувањето на дозата според телесната тежина, но со повисока варијабилност помеѓу испитаниците од децата на возраст од 8 години и помлади.

Кај децата помлади од 1 година, фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол била испитана, но не е целосно утврдена. Информациите од студиите што ја вклучуваат оваа возрасна група, покажуваат дека стапката на формирање на О-дезметилтрамадол преку CYP2D6 континуирано се зголемува кај новороденчињата и се претпоставува дека нивоата на активност на CYP2D6 што ги имаат возрасните се достигнуваат на возраст од приближно 1 година. Покрај тоа, незрелите системи за глукуронидација и неразвиената бубрежна функција може да доведат до бавна елиминација и акумулација на О-дезметилтрамадол кај децата на возраст под 1 година.

### 5.3 Предклинички податоци за безбедност

При повторена перорална и парентерална администрација на трамадол во текот на 6 до 26 недели кај стаорци и кучиња и перорална администрација во текот на 12 месеци кај кучиња, во хематолошките, клиничко-хемиските и хистолошките испитувања не биле пронајдени докази за било какви промени што се поврзани со супстанцијата. Манифестациите на централниот нервен систем се појавиле само по високи дози што се значително повисоки од терапевтскиот опсег: немир, саливација, конвулзии и намалено зголемување на телесната тежина. Стаорците и кучињата толерирале перорални дози од 20 mg/kg и 10 mg/kg телесна тежина соодветно, а кучињата ректални дози од 20 mg/kg телесна тежина, без никакви реакции.

Кај стаорци, дозите на трамадол од 50 mg/kg/ден и повисоки, предизвикале токсични ефекти кај женките и ја зголемиле неонаталната смртност. Кај потомството се појавила ретардација во форма на нарушувања на осификацијата и одложено отворање на вагината и очите. Машката

плодност не била нарушена. По повисоки дози (од 50 mg/kg/ден и повисоки) женките покажале намалена стапка на бременост. Кај зајациите биле забележани токсични ефекти кај женките при дози од 125 mg/kg и повисоки и скелетни аномалии кај потомството.

Во некои in-vitro системи за тестирање биле пронајдени докази за мутагени дејства. Во in-vivo студиите не биле забележани такви дејства. Според досегашните сознанија, трамадолот може да се класифицира како немутаген.

Студии за тумороген потенцијал на трамадол хидрохлорид биле спроведени кај стаорци и глувци. Во студијата кај стаорци не биле пронајдени докази за зголемување на инциденцата на тумори поврзана со супстанцијата. Во студијата кај глувци, имало зголемена инциденца на аденоми на клетките на црниот дроб кај мажјациите (дозно зависно, незначително зголемување од 15 mg/kg па нагоре) и зголемување на белодробните тумори кај женките од сите дозни групи (значително, но не дозно зависно).

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на екципиенси

Таблети со продолжено ослободување 100 mg

- *Јадро на таблетата:*  
хипромелоза 4000  
хипромелоза 100,000  
микрокристална целулоза (E460)  
лактоза монохидрат  
повидон  
колоидна безводна силика  
магнезиум стеарат (E572)

- *Филм-обвивка на таблетата*  
хипромелоза 6  
талк (E553b)  
макрогол 6000  
титаниум диоксид (E171)



### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

5 години.

### 6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C.

### 6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 30 таблети со продолжено ослободување (3 блистери со по 10 таблети со продолжено ослободување), во кутија.

**6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго ракување**

Без посебни барања.

**7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

**8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

100 mg: 15-8086/14, 16.02.2015

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Датум на првото решение: 27.03.2000

Датум на последната обнова:

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јуни 2025

