ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

TRAMADOL ALKALOID®/ТРАМАДОЛ АЛКАЛОИД® 50 mg/1 ml раствор за инјектирање
TRAMADOL ALKALOID®/ТРАМАДОЛ АЛКАЛОИД® 100 mg/2 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инјектирање (1 ампула) содржи 50 mg трамадол хидрохлорид.
2 ml раствор за инјектирање (1 ампула) содржи 100 mg трамадол хидрохлорид.

Ексципиенти со познати дејство:
- метил парахидроксибензоат (Е 218);
- пропилпарахидроксибензоат (Е 216);

Еден ml од растворот за инјектирање содржи 0,203 mg натриум.

За комплетна листа на ексципиенти, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Раствор за инјектирање

Бистар безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Трамадолот е индициран за терапија на умерена и на силна болка од различно потекло (постоперативни состојби, трауми, малигноми, разни воспалителни процеси во абдоменот, колики, невралгии, породување, како и инфаркт на миокардот).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозата се приспособува во зависност од интензитетот на болката и од индивидуалната осетливост на пациентот. Генерално, треба да се примени најмалата ефективна доза со која се постигнува аналгезија.
Растворот за инјектирање Трамадол Алкалоид може да се аплицира интрамускулно, поткожно или со бавна интравенска инјекција или со инфузија.
Возрасни и деца над 12-годишна возраст
Поединечни дози од 50 mg до 100 mg на секои 4 – 6 часа, но не повеќе од 400 mg

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

дневно, освен во исклучителни околности. Во никој случај трамадол не треба да се применува подолго време од она што е неопходно. Ако е неопходна долготрајна терапија на болка со трамадол, поради природата и тежината на болеста, тогаш треба да се спроведе внимателно и редовно мониторирање (ако е потребно и со паузи во лекувањето), со цел да се утврди дали е потребно понатамошното лекување.
Интравенското инјектирање треба да се спроведе бавно, во времетраење од 2 до 3 минути.
Кај постоперативна болка се почнува со иницијален болус од 100 mg. 60 минути по иницијалниот болус може да се продолжи со дози од 50 mg или од 100 mg на 4 – 6 часа, до вкупна дневна доза од 400 mg.
Деца под 12-годишна возраст
Трамадол Алкалоид не треба да се применува кај деца под 12-годишна возраст.

Постари лица
Обично нема потреба да се редуцираат дозите кај постарите пациенти (65 – 75 години), освен ако тие имаат нарушена бубрежна или хепатална функција. Кај лица постари од 75 години елиминацијата може да биде продолжена. Затоа, ако е потребно, треба да се продолжи интервалот на дозирање и да примаат максимум 300 mg дневно, во поделени дози.

Ренална и хепатална инсуфициенција
Кај пациентите со ренална и/или со хепатална инсуфициенција елиминацијата на трамадолот е продолжена. Кај овие пациенти треба да се разгледа можноста за продолжување на интервалот на дозирање, во зависност од потребите на пациентот.
Пациентите чиј креатинин клиренс е помал од 30 ml/min треба да примаат трамадол на 12 часа, не повеќе од 200 mg дневно, додека при креатинин клиренс помал од 10 ml/min трамадол не се препорачува.
Кај пациентите со хепатална инсуфициенција трамадолот се дозира по 50 mg на секои 12 часа.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на трамадол, на опијати или на некои помошни состојки на лекот (наведени во делот 6.1).
Акутна интоксикација со алкохол, аналгетици, хипнотици, опијати, психотропни лекови.
Употреба на МАО-инхибитори, истовремено или во текот на последните 14 дена.
Несоодветно контролирана епилепсија со терапија.
Трамадол не се користи во терапија за одвикнување од наркотици.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Особена претпазливост е потребна кај пациенти со:
- историја на зависност од опијати/сегашна зависност од опијати;
- траума на главата;
- зголемен интракранијален притисок;
- респираторна депресија или при истовремена примена на лекови коишто го депримираат ЦНС;
- намалено ниво на свесност;

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

- шок;
- епилепсија или со зголемен ризик од појава на конвулзии (повреди на главата; метаболични заболувања; откажување од алкохол или од дрога; инфекции на ЦНС; истовремена примена на трициклични антидепресиви, селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот, МАО-инхибитори, невролептици, лекови кои го снижуваат прагот за иницирање конвулзии);
- акутен абдомен;
- респираторна депресија или со хронични респираторни заболувања;
- микседем, хипотироидизам, хипоадренализам (може да биде потребно намалување на дозата);
- бубрежна или со хепатална инсуфициенција (може да биде потребно намалување на дозата) или кај постари и кај изнемоштени пациенти.

Не се препорачува употреба на трамадол кај деца под 12-годишна возраст бидејќи неговата безбедност и ефикасност не е доволно испитана.

Треба да се внимава при лекување пациенти со респираторна депресија или ако со трамадол истовремено се применуваат лекови кои имаат инхибиторно дејство врз ЦНС (видете го делот 4.5) или ако препорачаната доза е значително надмината (видете го делот 4.9), бидејќи во овие ситуации не може да се исклучи опасноста од респираторна депресија.

При употреба на трамадол може да се развие толеранција, психичка и физичка зависност, особено по долготрајна употреба. Кај пациенти коишто се осетливи на опијати или коишто се зависни од опијати, препаратот треба да се користи со претпазливост. Кај пациенти со тенденција за злоупотреба на лекот или со зависност, лекувањето со трамадол треба да трае краток временски период под строг медицински надзор.

Трамадолот не треба да се користи како замена кај пациенти зависни од опиоиди.

Истовремената употреба на Трамадол Алкалоид и на седативни лекови, како што се бензодијазепините или лековите коишто се слични на нив, може да резултира со седација, респираторна депресија, кома и со смрт. Поради овој ризик, истовременото препишување трамадол со наведените седативни лекови треба да биде резервирано за пациенти за кои не се можни алтернативни начини на лекување. Ако се донесе одлука за употреба на лекот Трамадол Алкалоид истовремено со седативни лекови, треба да се употреби најмалата ефективна доза и времетраењето на лекувањето да биде што е можно пократко.
Пациентите треба внимателно да се следат поради можна појава на знаци и на симптоми на респираторна депресија и на седација. Во овој поглед се препорачува да се информираат пациентите или нивните старатели кои се тие симптоми и да бидат свесни за опасноста од нивната појава (видете го делот 4.5).
Можна е појава на апстиненцијални симптоми: вознемиреност, анксиозност, нервоза, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми. Други симптоми кои се ретко регистрирани при прекин на терапијата со трамадол се: напади на паника, силна анксиозност, халуцинации, парестезии, тинитус и невообичаени ЦНС-симптоми.

Кога пациентот повеќе нема потреба од терапија со трамадол, препорачливо е дозата постепено да се намалува за да се спречи појавата на апстиненцијални симптоми.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ

Пријавена е појава на конвулзии кај пациенти кои примале трамадол според препорачаните дози. Ризикот е поголем при земање трамадол во дози над препорачаните максимални дневни дози.

CYP2D6-метаболизам

Трамадолот се метаболизира преку црнодробниот ензим CYP2D6. Ако пациентот има дефицит или ако во целост му недостасува овој ензим, може да не се добие соодветен аналгетски ефект од лекот. Проценките покажуваат дека до 7 % од кавкаската популација може да го имаат овој недостаток. Меѓутоа, ако пациентот е ултрабрз метаболизер на трамадол, постои ризик од појава на несакани ефекти од опиоидна токсичност, дури и при вообичаените пропишани дози.

Општите симптоми на опиоидна токсичност вклучуваат конфузија, сомноленција, плитко дишење, мали зеници, гадење, повраќање, запек и недостиг на апетит. Во тешки случаи може да се појават симптоми на циркулаторна и на респираторна депресија, што може да биде опасно за животот и многу ретко може да биде и фатално.

Проценките за преваленцата на ултрабрзи метаболизери во различни популации се сумирани подолу:

Популација	**Преваленца – %**
Африканци/ Етиопјани	29 %
Афроамериканци	од 3,4 % до 6,5 %
Азијци	од 1,2 % до 2 %
Кавкаска популација	од 3,6 % до 6,5 %
Грци	6,0 %
Унгарци	1,9 %
Популација од Северна Европа	од 1 % до 2 %

Постоперативна употреба кај деца

Има извештаи во објавената литература дека трамадолот даден постоперативно кај деца по тонзилектомија и/или по аденоидектомија, со опструктивна ноќна апнеја, може да доведе до ретки несакани дејства коишто се опасни за животот. За ублажување постоперативна болка кај деца трамадолот треба да се применува со особена претпазливост и децата треба внимателно да се следат поради можната појава на симптоми на опиоидна токсичност, вклучувајќи и респираторна депресија.

Деца со компромитирана респираторна функција

Трамадол не се препорачува за употреба кај деца кај кои респираторната функција може да биде компромитирана – во случај на невромускулни нарушувања, тешки срцеви или респираторни состојби, инфекции на горните респираторни патишта или на белите дробови, повеќе трауми или екстензивни хируршки процедури. Овие фактори можат да ги влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Трамадол Алкалоид содржи пропилпарахидроксибензоат (Е 216) и метилпарахидроксибензоат (Е 218). Тие можат да предизвикаат алергиски реакции (можни се одложени реакции) и, ретко, бронхоспазма.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ

4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

- Трамадол не треба да се дава на пациенти кои примаат МАО-инхибитори, поради адитивното дејство и појава на сериозни несакани дејства.
- Истовремената употреба на лекови кои го деприимраат ЦНС, како и на алкохол, може да ги потенцира несаканите дејства од страна на ЦНС.
- Истовремената или претходната употреба на карбамазепин доведува до зголемен метаболизам на трамадолот, го намалува аналгетскиот ефект и го скратува времетраењето на неговото дејство. Кај пациенти кои хронично примаат дози до 800 mg карбамазепин дневно, потребно е дозата трамадол да се зголеми двојно повеќе од вообичаеното дозирање.
- Зголемен ризик од појава на конвулзии постои при истовремена употреба со трициклични антидепресиви, селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI), инхибитори на повторното преземање на серотонин-норепинефринот (SNRI), МАО-инхибитори, антипсихотици, невролептици и со други лекови кои го снижуваат прагот за нивно настанување (бупропион, миртазапин, тетрахидроканабинол).
  - Истовремената употреба на трамадол со серотонинергични лекови, како на пр. селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI), инхибитори на повторното преземање на серотонин-норепинефринот (SNRI), МАО-инхибитори, трициклични антидепресиви и миртазапин, може да предизвика серотонинска токсичност. Серотонински синдром е можен ако се забележи некој од следните симптоми:
  - спонтан клонус,
  - индуцибилен или окуларен клонус со агитација и со дијафореза,
  - тремор и хиперрефлексија,
  - хипертонија и телесна температура > 38 °C и индуцибилен окуларен клонус.

  Со повлекување на серотонинергичниот лек обично доаѓа до рапидно подобрување.
- Истовремена примена на комбинирани агонисти/антагонисти (на пр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) и трамадол не се препореачува бидејќи аналгетскиот ефект на чистиот агонист теоретски може да се намали.
- Резултатите од досегашните фармакокинетски студии покажаа дека при истовремена примена на циметидин (инхибитор на ензимите) не е веројатно дека ќе се појават клинички релевантни интеракции.
- Активните супстанции за кои се знае дека го инхибираат ензимот CYP3A4, како што се кетоконазол и еритромицин, може да го инхибираат метаболизмот на трамадол (N-деметилацијата), а веројатно и метаболизмот на активниот O-деметилиран метаболит. Клиничкото значење на таквата интеракција не е испитувано.
- Во ограничен број на студии, предоперативната и постоперативната апликација на антиеметичниот 5-HT3 антагонист ондансетрон ја зголеми потребата за трамадол кај пациенти со постоперативна болка.
- Неопходна е претпазливост при истовремена примена со кумарински деривати (варфарин) поради тоа што е пријавено зголемување на INR (International Normalized Ratio) со обилно крвавење и со екхимози кај поединечни пациенти.
- Истовремената употреба на опиоиди со седативни лекови, како што се бензодијазепините или лековите коишто се слични на нив, го зголемува ризикот од

седација, респираторна депресија, кома и од смрт, поради адитивниот депресивен ефект на ЦНС. Дозата и времетраењето на истовремената употреба треба да бидат ограничени (видете го делот 4.4).

4.6. Бременост и доење

Трамадолот ја поминува плацентата. Во студии на животни трамадол аплициран во многу големи дози има покажано ефекти врз развојот на органите, осификацијата и врз неонаталниот морталитет. Тератогени ефети не биле забележани. Нема доволно податоци за безбедноста на трамадолот за време на бременоста кај луѓето. Примената на трамадол пред и во тек на породување може да доведе до промени во респираторниот ритам кај новороденчето, но тие обично не се клинички релевентни. За време на бременоста треба да се одбегнува долготрајна терапија со трамадол поради ризикот од појава на зависност кај фетусот и од појава на апстиненцијален синдром во неонаталниот период.
Приближно 0,1 % од доза трамадол што ја зема мајката се излачува во мајчиното млеко. Во непосредниот постпартум период, при дневна орална доза на мајката до 400 mg, што одговара на средната количина на трамадол, проголтан од доенчето при доење од 3 % од дозата на прилагодена телесна тежина на мајката. Поради ова трамадол не треба да се употребува за време на доењето или, пак, доењето треба да се прекине за време на терапијата со трамадол. Прекинување на доењето обично не е потребно при примена на единечна доза трамадол.
Постмаркетиншкото следење не укажува дека трамадолот влијае врз плодноста. Студиите за животни не покажале дека трамадолот влијае врз плодноста.

4.7. Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Трамадолот има влијание врз психофизичката способност, затоа пациентите не смеат да ракуваат со машини и да возат моторни возила за време на терапијата.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства се наведени според *MedDRA конвенцијата за фреквентност:* многу чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10); не многу чести (> 1/1 000, < 1/100); ретки (> 1/10 000, < 1/1 000); многу ретки (< 1/10 000), со непозната честота (не може да се одреди од достапните податоци).
Нарушувања на имунолошкиот систем
Ретки: алергиски реакции (диспнеја, бронхоспазма, свирење во градите, ангионевротски едем), анафилакса.
Психијатриски нарушувања
Ретки: халуцинации, конфузија, нарушување на спиењето, анксиозност и кошмари. При употреба на трамадол може да се појават несакани психички реакции кои индивидуално се разликуваат во интензитет и природа (зависно од личноста и од должината на лекувањето). Тие вклучуваат промена на расположението (возбуденост и, повремено, дисфорија) и во активноста (супресија и, повремено, зголемување) и промени на когнитивниот и на сензорниот капацитет (донесување одлуки, нарушување на перцепцијата). Може да се појави и зависност.
Нарушување на нервниот систем
Многу чести: вртоглавица.
Чести: главоболка, сонливост.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Ретки: промена во апетитот, парестезија, тремор, респиратора депресија, епилептиформни конвулзии, неволеви мускулни контракции, абнормална координација, синкопа.
Епилептиформни конвулзии се појавиле главно по употреба на големи дози трамадол или по истовремена терапија со лекови кои го смалуваат конвулзивниот праг (видете ги деловите 4.4 и 4.5).
Нарушувања на окото
Ретки: миоза, мидријаза, заматен вид.

Нарушувања на кардиоваскуларниот систем
Не многу чести: кардиоваскуларна регулација (палпитации, тахикардија, ортостатска хипотензија или кардиоваскуларен колапс). Овие несакани ефекти се појавуваат посебно при интравенска апликација и при голем физички напор.
Ретки: брадикардија
Испитувања
Ретки: покачен крвен притисок
Нарушувања на респираторниот тракт
Ретки: респираторна депресија, диспнеја.
Ако препорачаните дози значително се надминат и ако истовремено се даваат и други депресори на ЦНС (видете го делот 4.5), може да се појави респираторна депресија. Регистрирано е влошување на астмата, иако не е утвреда причинско-последична поврзаност.
Нарушувања на гастроинтестиналниот тракт
Многу чести: гадење.
Чести: повраќање, опстипација, сува уста.
Не многу чести: нагон за повраќање, гастроинтестинална иритација (чувство на притисок во стомакот, надуеност), дијареа.
Хепатобилијарни нарушувања
Многу ретки: зголемување на хепаталните ензими.
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво
Чести: потење.
Не многу чести: кожни реакции (пруритус, исип, уртикарија), еритем, чувство на топлина, фотосензитивност.
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзните ткива
Ретки: моторно успорување
Нарушувања на уринарниот систем
Ретки: нарушување во уринирањето (зачестено уринирање, отежнато уринирање, дизурија, уринарна ретенција).
Општи нарушувања.
Чести: умор.
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната:
Ретки: нарушување на апетитот.
Непозната честота: хипогликемија.

4.9. Предозирање

Симптоми
Симптомите кои може да се очекуваат при интоксикација со трамадол се слични со тие при интоксикација со други аналгетици со централно дејство (опиоиди). Симптомите вклучуваат миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушувања на свеста – до

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА

кома, конвулзии, респираторна депресија – до респираторен арест. Фатални дози се 3 – 5 g.
Терапија
Во терапија на предозирање примарно е да се одржува респирацијата и циркулацијата, според симптомите. Налоксон подобрува некои симптоми, ги подобрува централните и респираторните депресивни ефекти, но не ги подобрува конвулзиите. Конвулзиите кај животните биле лекувани со барбитурати или со бензодијазепини.
При интоксикација настаната по орален пат се препорачува гастроинтестинална деконтаминација со употреба на активен јаглен или гастрична лаважа, но само во првите 2 часа по земањето трамадол. Подоцна од тоа, гастроинтестиналната деконтаминација може да биде корисна само во случај на интоксикација со исклучително големи количества.
Трамадолот се елиминира минимално од серумот преку хемодијализа или преку хемофилтрација. Хемодијализата не помага многу, бидејќи отстранува само 7% од внесената доза. Затоа, терапијата на акутна интоксикација со трамадол само со хемодијализа или со хемофилтрација не е погодна за детоксикација.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: опијатен аналгетик.
АТС код: N02AX02.

Трамадолот е аналгетик со силно централно дејство. Механизмот на дејството не е потполно разјаснет; од испитувањата кај животни најмалку два комплементарни механизми се покажуваат соодветни: врзување на главниот и М1-метаболит за μ-опијатниот рецептор и слаба инхибиција на повторното преземање на норепинефринот и на серотонинот. Опијатната активност се должи на слабиот афинитет на врзување на главното соединение и на високиот афинитет на О-деметилираниот метаболит (М1) за μ-опијатните рецептори. Во испитувањата кај животните (М1) е 6 пати посилен од трамадолот во предизвикување аналгезија и има 200 пати поголем афинитет за врзување за μ-опијатниотните рецептори. Аналгезијата предизвикана од трамадолот е само делумно антагонизирана од опијатниот антагонист налоксон. *In vitro* испитувањата докажале дека трамадолот го инхибира повторното преземање норепинефрин и серотонин, како и некои други опијатни аналгетици. Овие механизми придонесуваат за целокупниот аналгетски профил на трамадолот.
Аналгезија се појавува 1 час по внесувањето на лекот и максимално дејство достигнува за околу 2 – 3 часа.
Иако трамадолот е агонист на опијатните рецептори, не покажува значајна респираторна депресија или кардиоваскуларни ефекти, ниту зависност или толеранција.

Педијатриска популација
Ефектите на ентералната и на парентералната примена на трамадолот се испитувани во клинички испитувања со повеќе од 2 000 педијатриски пациенти на возраст од 0 до 17 години. Индикациите за лекување болка, испитани во овие испитувања, вклучуваат болка по операција (главно абдоминална), по хируршка екстракција на заби, болка поради фрактури, изгореници и трауми, како и други болни состојби кои најверојатно ќе бараат аналгетски третман најмалку 7 дена.

При единечни дози до 2 mg/kg или при повеќекратни дози до 8 mg/kg дневно (до максимум 400 mg на ден), ефикасноста на трамадолот била поголема од плацебо и е супериорна или еднаква на парацетамол, налбуфин, петхидин или на мали дози морфин. Спроведените испитувања ја потврдиле ефикасноста на трамадолот. Безбедносниот профил на трамадолот бил сличен кај возрасни и кај педијатриски пациенти постари од 1 година.

5.2. Фармакокинетски својства

Дистрибуција
По интравенска апликација на трамадол максималните плазматски концентрации се постигнуваат за 15 минути. Врзувањето за плазматските протеини изнесува 20 %.
Широко се дистрибуира во организмот, ја минува плацентарната бариера и во мал процент се екскретира и во мајчиното млеко (0,1 %).
Врзувањето за плазматските протеини изнесува 20 %.

Метаболизам
Трамадолот се метаболизира во црниот дроб, преку N-O-деметилација и преку конјугација со глукуронската киселина. Само О-деметилираниот трамадол е фармаколошки активен. Во урината на човек се најдени 11 метаболити.

Инхибицијата на едниот или на двата типа изоензими CYP3A4 и CYP2D6, коишто се вклучени во биотрансформацијата на трамадолот, може да влијае врз плазматската концентрација на трамадолот или на неговиот активен метаболит.

Елиминација
По перорална апликација трамадолот се излачува преку урината, жолчката и преку изметот. Трамадолот и неговите метаболити речиси целосно се елиминираат преку бубрезите. Со урината во тек на 24 часа се излачува околу 78 %, а по 48 часа – околу 87 % од внесената количина. Полуживотот на елиминација изнесува околу 7 часа. Во случаи на нарушена хепатална или ренална функција полуживотот може да биде малку продолжен.
Трамадолот има линеарен фармакокинетски профил во рамките на терапевтските дози. Релацијата меѓу серумската концентрација и аналгетскиот ефект е дозно-зависна, но варира значително во поединечни случаи. Серумска концентрација од 100 до 300 ng/ml обично е ефективна.

Педијатриска популација
Фармакокинетиката на трамадолот и на О-десметилтрамадолот по орална примена со единечна доза и со повеќекратни дози кај пациенти на возраст од 1 година до 16 години е генерално слична на оние кај возрасните пациенти при приспособување на дозата според телесната тежина, но со поголема варијабилност меѓу децата на возраст од 8 години или помлади.
Кај децата под 1 година фармакокинетиката на трамадолот и на О-десметилтрамадолот е испитувана, но не е целосно карактеризирана. Информациите од студиите кај оваа возрасна група укажуваат дека стапката на формирање на О-дезметилтрамадолот преку CYP2D6 континуирано се зголемува кај новороденчињата, а активноста на CYP2D6 како кај возрасните се претпоставува дека се постигнува на околу 1 година. Покрај тоа, и незрелите глукуронидациски системи и незрелата бубрежна функција може да резултираат со бавно отстранување и со акумулација на О-десметилтрамадол кај деца

под 1 година.

5.3. Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Во испитувањата кај стаорци (женски и машки единки), не биле забележани ефекти врз фертилитетот при перорална употреба на трамадол во доза до 50 mg/kg за машки и до 75 mg/kg за женски единки. Овие дози се 1,6 пати и 2,4 пати поголеми од максималната дневна доза за луѓе која изнесува 185 mg/m^2.
Кај стаорци, трамадол во дози од 50 mg/kg/ден и поголеми има предизвикано токсични ефекти кај женки и зголемен морталитет кај новородените. Машкиот фертилитет не бил афектиран. Во поголеми дози (над 50 mg/kg/ден) кај женките се појавило редуцирање на забременувањата. Кај зајаци биле забележани токсични ефекти кај женки при дози од 125 mg/kg и поголеми, како и скелетни аномалии кај подмладокот.
Тестовите за мутагеност (микрозомален тест на активација кај салмонела, CHO/HPRT - клеточно испитување кај цицачи, хромозомски тест на аберација кај кинески ’рчковци (hamsters) и микронуклеарен тест на коскена срцевина кај глувци и кај кинески ’рчковци (hamsters) не покажале мутагена активност на трамадолот.
Слаби мутагени резултати биле забележани во присуство на метаболна активација при испитување на муриниот лимфом и кај микронуклеарните тестови кај стаорци.
Многубројните испитувања покажуваат дека трамадолот не поседува генотоксичен ризик за луѓето.
Во студиите за испитување на канцерогеноста, кај глувци (повозрасни) е забележано лесно, но статистички значително, зголемување на појавата на два мурини тумора, белодробен и црнодробен. Во период од две години на глувците им била давана перорална доза до 30 mg/kg (0,5 пати помалку од максималната дневна доза за луѓе).
Оваа студија не претставува ризик за луѓето, што не се потврдило и за глувците.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенти:

- метил парахидроксибензоат (Е 218);
- пропилпарахидроксибензоат (Е 216);
- пропилен гликол;
- динатриум едетат;
- натриум ацетат;
- вода за инјекции.

6.2. Инкомпатибилност

Според пишани податоци, растворот за инјектирање на трамадол хидрохлорид е инкомпатибилен со раствори за инјектирање на дијазепам, натриум диклофенак, индометацин, мидазолам и пироксикам, доколку се мешаат во ист шприц.

6.3. Рок на траење

3 (три) години.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

6.4. Начин на чување

Медицинскиот производ не бара посебни услови за чување.

6.5. Опис и содржина на пакувањето

Растворот за инјектирање Трамадол Алкалоид 50 mg/1 ml е спакуван во безбојни стаклени ампули CBR-FC од 1 ml, хидролитичка група I.
Кутијата содржи 5 или 50 ампули од 50 mg/1 ml и внатрешно упатство.

Растворот за инјектирање Трамадол Алкалоид 100 mg/2 ml е спакуван во безбојни стаклени ампули CBR-FC од 2 ml, хидролитичка група I.
Кутијата содржи 5 или 50 ампули од 100 mg/2 ml и внатрешно упатство.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при исфрлање

Посебни мерки не се потребни.
Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2018 г.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ