

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

9600270

BG/MK/H/ - 49931

12 -03- 2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трамадол СТАДА 50 mg твърди капсули
Tramadol STADA 50 mg capsule, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 50 mg трамадолов хидрохлорид (tramadol hydrochloride). За пълния списък с помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.
Бяла, непрозрачна, твърда капсула.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерени до силни болки.

4.2 Дозировка и метод на приложение

Дозировка

Дозата трябва да се адаптира към интензитета на болката и чувствителността на отделния пациент. По принцип трябва да се избере най-ниската ефективна доза за аналгезия.

Не трябва да се превишава общата дневна доза от 400 mg трамадол, освен при определени клинични обстоятелства.

Освен ако не е предписано друго, Трамадол Стада трябва да се прилага, както следва:

Възрастни и деца над 12 години

Остра болка: Обикновено е необходима начална доза от 100 mg.

Това може да бъде последвано от дози от 50 и 100 mg, прилагани на интервали от 4 до 6 часа. Продължителността на лечението трябва да съответства на клиничните нужди.

Болка, свързана с клинични състояния: Препоръчва се начална доза от 50 mg и след това дозата трябва да се титрира според тежестта на болката. Необходимостта от продължително лечение трябва да се оценява на редовни интервали, тъй като са съобщени симптоми на отнемане и зависимост (вж. точка 4.4).

Деца

Трамадол СТАДА 50 mg не е подходящ за деца под 12 години.

Пациенти в старческа възраст

Обикновено не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст до 70 години без клинично изявена чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти в старческа



възраст над 75 години елиминирането може да бъде удължено. Поради това, ако е необходимо, интервалът на дозиране трябва да бъде удължен според нуждите на пациента.

Пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност

При пациенти с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност елиминирането на трамадол е забавено. При тях трябва внимателно да се обмисли удължаване на интервалите на дозиране в зависимост от нуждите на пациента.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Капсулите Трамадол Стада трябва да се приемат цели, без да се чупят или дъвчат, с достатъчно количество течност, независимо от храненето.

Продължителност на приложението

Трамадол не трябва при никакви обстоятелства да се използва по-дълго от абсолютно необходимото за лечението. Ако е необходимо продължително лечение на болката, поради естеството и тежестта на заболяването, то трябва внимателно и редовно да се проследява (ако е необходимо с прекъсване на лечението), за да се установи дали и до каква степен е необходимо допълнително лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тежки остри отравяния с алкохол, сънотворни лекарства, аналгетици, опиоиди или психотропни лекарствени продукти;
- при пациенти на лечение с МАО-инхибитори или които са приемали такива през последните 14 дни преди започване на лечението с трамадол;
- при пациенти с епилепсия, която не е оптимално контролирана от лечението;
- като заместител в схема за отказване от опиати;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трамадол Стада трябва да се използва само и със специално внимание при пациенти, зависими от опиоиди, при пациенти с черепна травма, повишено вътречерепно налягане, в променено състояние на съзнанието по неизвестни причини, при пациенти предразположени към конвулсии или които са в шок.

При пациенти, чувствителни към опиати, лекарството трябва да се използва с повищено внимание.

Едновременната употреба на седативни лекарствени продукти катоベンзодиазепини или други подобни лекарства може да доведе до седация, респираторна депресия, кома или смърт. Поради тези рискове, едновременно лечение с трамадол и седативни лекарствени продукти трябва да се прилага само при пациенти, за които няма друго алтернативно лечение. Ако е взето решение да се прилага едновременна терапия с трамадол и седативни лекарствени продукти, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време.

Пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани за признания и симптоми на респираторна депресия и седация. Затова се препоръчва пациентите и хората, полагащи грижи за тях да бъдат информирани и наясно с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Има съобщения за гърчове при пациенти, приемащи трамадол в препоръчителната дозировка. Повишеният риск може да е свързан с приложението на дози, превишаващи препоръчителната дневна доза (400 mg). В допълнение трамадол може да повиши риска от конвулсии, ако се комбинира с други лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг (вж. точка 4.5).



Пациентите с анамнеза за епилепсия или такива, които са предразположени към конвулсии, трябва да бъдат лекувани с трамадол само, ако има убедителни обстоятелства.

Трябва да се подхожда с повищено внимание по време на лечението при пациенти с респираторна депресия или пациенти, приемащи едновременно депресанти на ЦНС (вж. точка 4.5), или когато значително се превишава препоръчителната дневна доза (вж. точка 4.9), тъй като при тези обстоятелства не може да се изключи възможността от респираторна депресия.

Възможно е развитие на толеранс, психическа и физическа зависимост, особено след дългосрочна употреба. При пациенти със склонност към злоупотреба с лекарства или зависимост, лечението с трамадол трябва да се извършва само за кратки периоди под строго медицинско наблюдение.

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 е подходящ за употреба като заместител при пациенти, зависими от опиоиди. Въпреки, че е опиоиден агонист, трамадол не може да потисне симптомите на отнемане на морфин.

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 с ултрабърз метаболизатор, 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 метаболизатори в различните популации е обобщено по-долу:

Популация	Разпространение %
Африканци/Етиопци	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 %
Североевропейци	от 1 % до 2 %

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, придружен 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.



Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти или други форми на взаимодействие

Трамадол не трябва да се комбинира с МАО-инхибитори (виж т.4.3).

При пациенти, лекувани с МАО инхибитори, 14 дни преди прилагане на опиоида петидин, са наблюдавани животозастрашаващи за ЦНС, дихателната и сърдечната дейност взаимодействия. Същите взаимодействия с МАО инхибитори, не могат да се изключат по време на лечение с трамадол.

Едновременният прием с други централно действащи депресанти, включително алкохол, може да потенцира ефектите на ЦНС (виж точка 4.8).

Едновременната употреба на седативни лекарствени продукти катоベンзодиазепини или други подобни може да доведе до седация, респираторна депресия, кома или смърт поради адитивния ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността на лечението трябва да бъдат ограничени (вижте точка 4.4).

Резултати от фармакокинетични проучвания сочат, че едновременната употреба с циметидин (ензимен инхибитор) е свързана с леко забавяне на елиминирането на трамадол, като това не оказва влияние върху неговата ефективност.

Едновременното приемане с карбамазепин (ензимен индуктор) значително понижава серумните концентрации на трамадолов хидрохлорид, намалява аналгетичната му активност и продължителността му на действие.

Комбинирането на агонисти/антагонисти (например бупренофин, налбуфин, пентазоцин) и трамадол не е препоръчително, тъй като аналгетичният ефект на чистия агонист теоретично може да бъде намален при едновременното им прилагане.

Трамадол може да предизвика конвулсии и да увеличи потенциала на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI), трицикличните антидепресанти, антипсихотиците и други лекарства, понижаващи гърчовия праг (като бупропион, мirtазапин, тетрахидроканабинол), за предизвикване на конвулсии. Едновременното терапевтично приложение на трамадол и серотонергични лекарства, като селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибиторите на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (SNRI), инхибиторите на МАО (вж. точка 4.3), трицикличните антидепресанти и мirtазапин, може да предизвика серотонинова токсичност. Съществува вероятност за серотонинов синдром, когато се наблюдава едно от следните:

- спонтанен клонус;
- индуциран или очен клонус с ажитация или диафореза;
- трепор и хиперрефлексия;
- хипертония и телесна температура $>38^{\circ}\text{C}$ и индуциран очен клонус.

Прекратяването на приема на серотонергичните лекарства обикновено води до бързо подобреие. Лечението зависи от вида и тежестта на симптомите.

Трябва да се подхожда с повищено внимание при едновременно лечение с трамадолов хидрохлорид и кумаринови производни (напр. варфарин) поради съобщения за повищено INR с масивно кървене и екхимози при някои пациенти. Механизмът на това взаимодействие е неясен.

Други лекарствени продукти, които инхибират ензимната система CYP3A4, като кетоконазол и еритромицин може да инхибират метаболизма на трамадол (N-деметилиране) и най-вероятно



метаболизма на активния метаболит. Клиничното значение на това взаимодействие не е проучено (вижте точка 4.8).

В ограничен брой проучвания пред- и следоперативното приложение на антиеметичния 5-HT3 антагонист ондастерон увеличава нуждата от трамадол при пациенти със следоперативна болка. Въпреки, че не е доказано, друг 5-HT3 рецепторен антагонист взаимодейства по подобен начин с трамадол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни с трамадол разкриват при много високи дози ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонаталната смъртност. Трамадол преминава през плацентата. Съществуват недостатъчни данни за безопасността на трамадол по време на бременност при хора. Поради това, трамадол не трябва да се използва при бременни жени.

Трамадол, приложен преди или по време на раждането не повлиява контрактилитета на матката. 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 неонатални симптоми на отнемане.

Кърмене

Приблизително 0,1 % от дозата трамадол, приета от майката, се ескретира в кърмата. В непосредствения следродов период, при приема на 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

Постмаркетинговите наблюдения не предполагат ефект на трамадол върху фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект на трамадол върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори и когато се прилага съгласно указанията, трамадол може да предизвика съниливост и замаяност и така да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Това се отнася особено за случаите при едновременна употребата на алкохол или други ЦНС депресанти.

При такива прояви пациентът не трябва да шофира и да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често е съобщавано за странични реакции като гадене и замаяност, при повече от 10% от пациентите.

Честота на нежеланите реакции се представя по следния начин:

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 ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Сърдечни нарушения



Нечести: нарушения в сърдечно-съдовата регулация (палпитации, тахикардия). Тези нежелани реакции могат да настъпят по-специално при интравенозно приложение и при пациенти, подложени на тежки физически натоварвания.

Редки: брадикардия

Изследвания

Редки: повишено кръвно налягане

Съдови нарушения

Нечести: нарушения в регулацията на сърдечно-съдовата дейност (постурална хипотония или кардиоваскуларен колапс). Тези нежелани реакции могат да настъпят по-специално при интравенозно приложение и при пациенти, подложени на тежки физически натоварвания.

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: промени в апетита

С неизвестна честота: хипогликемия

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Редки: респираторна депресия, диспнея.

Ако препоръчителните дози се превишат значително и се прилагат едновременно други централно действащи депресанти (вижте точка 4.5), може да се появи респираторна депресия. Съобщено е за влошаване на астма, макар че не е била установена причинно-следствена връзка.

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност.

Чести : Главоболие и сънливост.

Редки : парестезия, трепор, епилептиформни конвулсии, неволеви мускулни съкращения, необичайна координация, синкоп, нарушения на говора.

Гърчове настъпват обикновено след употреба на високи дози трамадол или при едновременно приложение на лекарства, които предизвикват гърчове или понижават гърчовия праг (виж точка 4.5).

Психични нарушения

Редки: халюцинации, объркване, неспокоен сън, делириум, обърканост и кошмари.

След приложение на трамадол могат да се появят различни психични нежелани реакции, които се варират индивидуално по интензитет и характер, в зависимост от личността и продължителността на лечението. Тези нежелани реакции включват промени в настроението (обикновено възбуда, но понякога и дисфория), промени в активността (по-често потискане, но в редки случаи и увеличаване) и промени в когнитивния и сензорния капацитет (нарушение във възприятията, затруднение при вземане на решения).

Може да се развие зависимост.

Симптоми на отнемане, които настъпват обикновено при спиране на лечението с опиоиди, като: ажитираност, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, трепор и стомашно-чревни симптоми. Други симптоми, които са докладвани много рядко, при спиране на лечението с трамадол са: пристъпи на паника, обърканост, халюцинации, парестезия, тинитус и необичайни симптоми, свързани с ЦНС (например объркване, илюзии, объркване на представата за себе си, откъсване от реалността, параноя).

Нарушения на очите

Редки : миоза, мидриаза, замъглено виждане.



Стомашно-чревни нарушения

Много чести : гадене.

Чести: повръщане, запек, сухота в устата.

Нечести: гадене, стомашно-чревни смущения (чувство на напрегнатост, подуване), диария.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Потене.

Нечести: Кожни реакции (напр. пруритус, обрив, уртикария).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: мускулна слабост.

Хепато-билиарни нарушения

При няколко изолирани случаи е съобщавано за преходно повишаване на нивата на чернодробните ензими във връзка с лечението с трамадол.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: нарушения в мицията (затруднено уриниране, дизурия и ретенция на урина).

Нарушения на имунията система

Редки: алергични реакции (например диспнея, бронхоспазъм, хрипове, ангионевротичен едем) и анафилактичен шок.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора

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/рисък 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.: +359 2 8903417

Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

По принцип при предозиране с трамадол се очакват симптоми, подобни на тези при другите централно действащи аналгетици (опиоиди). Тези симптоми включват миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, нарушения на съзнанието до кома, конвулсии и респираторна депресия до пълен респираторен арест.

Лечение

Прилагат се общите спешни мерки. Поддържа се отворен дихателния тракт (аспирация), поддържат се дишането и кръвообращението в зависимост от симптомите. Респираторната депресия се повлиява от налоксон; конвулсийте се овладяват с интравенозно приложение на диазепам.

В случай на перорална интоксикация, деконтамиране 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 от лекарствени форми с удължено освобождаване.



Трамадол се елиминира минимално от серума чрез хемодиализа или хемофильтрация. Поради тази причина, самостоятелното приложение на хемодиализа или хемофильтрация не е подходящо за лечението на остро отравяне с трамадол.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: опиоидни аналгетици. ATC код: N02AX02

Трамадол е централно действащ аналгетик. Той е неселективен чист агонист на μ , δ и κ опиатните рецептори с по-голям афинитет към μ рецепторите. Други механизми, допринасящи за неговия аналгетичен ефект са инхибиране на обратното захващане на норадреналина в невроните и засилване на освобождаването на 5HT.

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 (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 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 точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Над 90% от приетата перорална доза трамадол се абсорбира. Средната абсолютна бионаличност е около 70%, независимо от приема на храна. Разликата между абсорбираното количество и наличното непроменено лекарство най-вероятно се дължи на ниския first-pass метаболизъм, който не надвишава 30% след перорален прием.

Разпределение

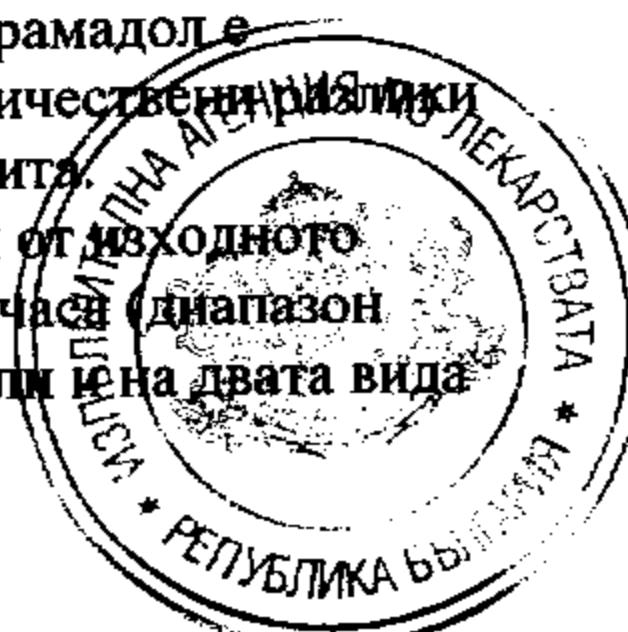
След перорално приложение на 100 mg трамадол в течна форма максималните плазмени концентрации след 1,2 часа се изчисляват на $C_{max}=309\pm90$ ng/ml. След приложение на същата доза в твърда перорална форма максималните плазмени концентрации след 2 часа са $C_{max}=280\pm49$ ng/ml.

Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d,B}=203\pm40$ l). свързването със serumните протеини е приблизително 20%.

Биотрансформация

При хора трамадол се метаболизира предимно чрез N- и O-деметилиране и конюгиране на продуктите на O-деметилацията с глукуронова киселина. Само O-дезметилтрамадол е фармакологично активен. Съществуват значителни междуиндивидуални количествени разлики между другите метаболити. Досега в урината са открити единадесет метаболита.

Експериментите при животните показват, че O-дезметилтрамадол е по-силен от изходното вещество с фактор 2-4. Неговият полуживот $t_{1/2}$ (6 здрави доброволци) е 7,9 часа (диапазон 5,4-9,6 часа) и се приближава до този на трамадола. Инхибирането на един или и на двата вида



изоензими CYP3A4 (и CYP2D6) участващи в биотрансформацията на трамадола може да повлияе на плазмените концентрации на трамадола и неговия активен метаболит.

Елиминиране

Трамадол и неговите метаболити се елиминират почти изцяло чрез бъбреците. Кумулативната уринарна екскреция съставлява 90% от общата радиоактивност на приложената доза. Елиминационният полуживот $t_{1/2}$, независимо от начина на приложение, е около 6 часа. При пациенти над 75 години $t_{1/2,p}$ може да се удължи около 1,4 пъти. Трябва да се очаква едно несъществено удължаване на времето на полуживот при нарушения в чернодробните и бъбренчните функции. При пациенти с цироза на черния дроб е установен елиминационен полуживот от $13,3 \pm 4,9$ часа (трамадол) и $18,5 \pm 9,4$ часа (О-дезметилтрамадол), в екстремен случай съответно от 22,3 часа и 36 часа. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 5 ml/min) стойностите са $11 \pm 3,2$ часа и $16,9 \pm 3$ часа, в екстремен случай съответно 19,5 часа и 43,2 часа. Полуживотът на О-дезметилтрамадол е сравним с този на трамадол.

Линейност/Нелинейност

Трамадол има линеен фармакокинетичен профил в рамките на терапевтичния дозов обхват.

Зависимостта между серумната концентрация и аналгетичния ефект е дозозависима, но показва големи различия в изолирани случаи. Серумна концентрация от 100-300 ng/ml е обикновено 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 системи за глюкорониране 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 перорално и парентерално приложение на трамадол за 6-26 седмици при пълхове и кучета и перорално приложение за 12 месеца при кучета, хематологичните, клинико-химичните и хистологичните изследвания не показват данни за промени, свързани с веществото. Прояви на централната нервна система са наблюдавани само след високи дози, значително над терапевтичния обхват: беспокойство, слюноотделение, конвулсии и намалено наддаване на тегло. При пълховете и кучетата са толериирани перорални дози съответно от 20 mg/kg и 10 mg/kg телесно тегло, а при кучетата – ректални дози от 20 mg/kg телесно тегло, без никакви реакции.

При пълхове дози на трамадол от 50 mg/kg/ден нагоре са предизвикали токсични ефекти при майките и повищена смъртност на новородените. Забавянето в развитието при потомството е настъпило под формата на осификационни нарушения и забавено вагинално и очно отваряне. Мъжкият и женският фертилитет не е засегнат. При зайци в дози от 125 mg/kg нагоре са наблюдавани токсични ефекти при майките и скелетни аномалии в потомството.



В някои *in-vitro* тестови системи има данни за мутагенни ефекти. Проучванията *in vivo* не показват такива ефекти. Според придобитите досега познания, трамадол може да бъде класифициран като немутагенен.

Проучвания върху туморогения потенциал на трамадолов хидрохлорид са проведени при плъхове и мишки. Проучването при плъхове не показва данни за свързано с веществото повишаване на честотата на туморите. В проучването при мишки се наблюдава повишена честота на чернодробните аденоми при мъжките (дозо-зависимо, незначително увеличение от 15 mg/kg нагоре) и увеличение на белодробните тумори при женските животни от всички дозировъчни групи (значително, но не дозо-зависимо).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Калциев хидроген фосфат дихидрат

Магнезиев стеарат

Колоиден, безводен силициев диоксид

Обвивка на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Натриев лаурил сулфат

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиев/ПВХ блистер.

Опаковки с 10,30 и 50 твърди желатинови капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel
Германия
Tel.: 00 49 6101 603 0
Fax: 0049 6101 603 259



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 9600290

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

Дата на първо разрешаване: 26.11.1996

Дата на последно подновяване: 13.11.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2020

