

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VIBRALIS 100mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100mg υδροχλωρικής τραμαδόλης.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε παρ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Σκληρές κάψουλες με κάλυμμα και σώμα χρώματος γαλάζιου οι οποίες περιέχουν λευκά κοκκία (granules).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Ενδείξεις

Θεραπεία μέτρια σοβαρού έως σοβαρού πόνου.

(Δείτε παραδείγματα παρ. 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι κάψουλες VIBRALIS πρέπει να χορηγούνται κάθε 24 ώρες. Οι κάψουλες πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες χωρίς να μασώνται.

Η δοσολογία της τραμαδόλης πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την απόκριση εκάστου ασθενούς στην αγωγή. Αυτό ισχύει για όλα τα αναλγητικά φάρμακα.

Η σωστά εξατομικευμένη δόση είναι εκείνη η οποία ανακουφίζει από τον πόνο για 24 ώρες χωρίς να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι ανεκτές.

Σε ασθενείς που μεταφέρονται από σκευάσματα τραμαδόλης άμεσης αποδέσμευσης πρέπει να μετράται η συνολική ημερήσια δόση, και η αγωγή να ξεκινάει από την πλέον συναφή από τις δόσεις του VIBRALIS. Συνιστάται η βαθμιαία αύξηση της δοσολογίας ώστε να μειωθούν οι παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το VIBRALIS δεν πρέπει κάτω από οποιοσδήποτε συνθήκες να χορηγείται θεραπευτικά πέραν του απολύτως απαραίτητου. (δείτε επίσης παρ. 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Όταν απαιτείται επαναλαμβανόμενη ή μακρόχρονη αγωγή με τραμαδόλη εξαιτίας της φύσης και της σοβαρότητας της νόσου, πρέπει να διενεργείται προσεκτική και τακτική εκτίμηση (διακόπτοντας κατά διαστήματα την αγωγή, εάν είναι δυνατόν,) ώστε να ελέγχεται κατά πόσον η συνέχιση της αγωγής είναι απαραίτητη.

Δεν πρέπει να χορηγείται ημερήσια δόση άνω των 400mg, εκτός εάν ειδικοί ιατρικοί λόγοι απαιτούν κάτι τέτοιο.

Δοσολογία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα καψάκιο των 100-200mg την ημέρα. Εάν η δόση αυτή δεν ανακουφίζει από τον πόνο, η δόση πρέπει να αυξηθεί έως την επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Σε ασθενείς κάτω των 75 ετών με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία μπορεί να χορηγηθούν οι συνήθεις δόσεις των ενηλίκων. Σε ασθενείς άνω των 75 ετών η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης επιμηκύνεται. Εάν η δόση αυξηθεί η κατάσταση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η αποβολή της τραμαδόλης μπορεί να καθυστερήσει. Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min). (Δείτε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Η τραμαδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (δείτε επίσης παρ. 4.3. Αντενδείξεις). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η τραμαδόλη δεν συνιστάται (Δείτε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Παιδιά κάτω των 12 ετών: Δεν συνιστάται

4.3 Αντενδείξεις

Η Υπερευαισθησία στην τραμαδόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (Δείτε παρ. 6.1 Κατάλογος των εκδόχων) του φαρμακευτικού προϊόντος.

- Οξεία τοξίκωση από αλκοόλ, υπνωτικά φάρμακα, κεντρικά δρώντα αναλγητικά, οπιοειδή ή ψυχοτρόπα φάρμακα.
- Η τραμαδόλη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (MAO) ή να χορηγείται εντός δύο εβδομάδων από τη διακοπή αυτών (δείτε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

- Επιληψία μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή δείτε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις)
- Θηλασμός, εάν απαιτείται μακρά θεραπεία (δείτε επίσης παρ. 4.6 Κύηση και θηλασμός)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις:

- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια,.
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν είναι κατάλληλη ως υποκατάστατο σε ασθενείς εξαρτημένους από τα οπιοειδή. Αν και είναι οπιοειδής αγωνιστής, η τραμαδόλη δεν μπορεί να καταστείλει συμπτώματα στέρησης από τη μορφίνη.
- ³⁵/₁₇ Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς θεραπευόμενους με τραμαδόλη και με προδιάθεση σε σπασμούς ή λαμβάνοντες άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών, ειδικά αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, κεντρικώς δρώντα αναλγητικά ή τοπικά αναισθητικά. Ασθενείς με επιληψία ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή ή ασθενείς με προδιάθεση σε σπασμούς πρέπει να λαμβάνουν τραμαδόλη μόνο κάτω από προϋποθέσεις που υποχρεώνουν σε κάτι τέτοιο. Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από λήψη τραμαδόλης στις συνιστώμενες δόσεις. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξάνεται όταν οι δόσεις της τραμαδόλης υπερβαίνουν το μέγιστο συνιστώμενο δοσολογικό όριο.
- ³⁵/₁₇ Συγχορήγηση αγωνιστών-ανταγωνιστών οπιοειδών (nalbuphine, buprenorphine, pentazocine) δεν συνιστάται (δείτε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς εξαρτημένους από οπιοειδή, ή σε ασθενείς με τραύμα στην κρανιακή χώρα, σε ασθενείς με προδιάθεση σε εκδήλωση σπασμών, διαταραχές του χοληφόρου πόρου, σε κατάσταση shock, με διαταραχές του επιπέδου συνειδήσεως από άγνωστη αιτιολογία, με πρόβλημα το οποίο επηρεάζει το αναπνευστικό κέντρο ή την αναπνευστική λειτουργία, ή με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.
- ³⁵/₁₇ Σε θεραπευτικές δόσεις, η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα απόσυρσης. Η τραμαδόλη έχει χαμηλό δυναμικό πρόκλησης εξάρτησης. Επί παρατεταμένης χρήσης ανοχή, ψυχική και φυσική εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθούν. Σε ασθενείς με

τάση στην κατάχρηση ή την εξάρτηση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για μικρό χρονικό διάστημα και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

³⁵₁₇ Συμπτώματα στέρησης, παρόμοια με τα συμπτώματα στέρησης των οπιοειδών, πιθανά να εμφανιστούν ως εξής: ευερεθιστότητα, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και γαστρεντερικά συμπτώματα.

³⁵₁₇ Στις συνιστώμενες δόσεις η τραμαδόλη είναι ελάχιστα πιθανό να προκαλέσει κλινικά σημαντική καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Πάντως, προσοχή πρέπει να δίδεται όταν χορηγείται τραμαδόλη σε ασθενείς πάσχοντες από αναπνευστική καταστολή ή παθολογικές βρογχικές εκκρίσεις και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν φάρμακα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με:

- Μη-εκλεκτικούς αναστολείς MAO: Κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.
- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-A: Γενικεύοντας από τους μη-εκλεκτικούς αναστολείς MAO:
Κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.
- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-B: κεντρική διέγερση, συμπτώματα προσομοιάζοντα συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.

Σε περίπτωση πρόσφατης λήψης αναστολέων MAO, πρέπει να προηγηθεί διάστημα δύο εβδομάδων πριν την χορήγηση τραμαδόλης (δείτε 4.3 Αντενδείξεις)

Συγχορήγηση δεν συνιστάται με:

- Αλκοόλ: Το αλκοόλ αυξάνει την κατασταλτική δράση των οπιοειδών αναλγητικών. Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να κάνει την οδήγηση οχημάτων και τη χρήση μηχανημάτων επικίνδυνη. Αποφύγετε τη λήψη αλκοολούχων ποτών και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλη.
- Καρβαμαζεπίνη και άλλους επαγωγείς ενζύμων: Κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας και βραχύτερης διάρκειας αναλγησία, εξαιτίας μείωσης της συγκέντρωσης της τραμαδόλης στο πλάσμα.
- Αγωνιστές-ανταγωνιστές οπιοειδών (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine):

Μείωση της αναλγητικής δράσης λόγω αποκλεισμού των υποδοχέων και κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου στέρησης.

Σε ταυτόχρονη χρήση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη:

- Σε μεμονωμένα περιστατικά υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με χρονική συσχέτιση της λήψης τραμαδόλης σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φάρμακα όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και τριπτάνες. Στα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνονται π.χ., σύγχυση, ταραχή, πυρετός, εφίδρωση, αταξία, υπεραντιδραστικότητα, μυοκλονία και διάρροια. Η ανάγκη χορήγησης φαρμάκων εξαρτάται από τη φύση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.
- Άλλα οπιοειδή παράγωγα (περιλαμβάνονται αντιβηχικά και φάρμακα θεραπείας υποκατάστασης), βενζοδιαζεπίνες και βαρβιτουρικά. Αυξημένος κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας.
- Άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως άλλα οπιοειδή παράγωγα (περιλαμβάνονται αντιβηχικά και φάρμακα θεραπείας υποκατάστασης), βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, άλλα αγχολυτικά, υπνωτικά, κατασταλτικά αντικαταθλιπτικά, κατασταλτικά αντισταμινικά, νευροληπτικά, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα, θαλιδομίδη και βακλοφαίνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να κάνει επικίνδυνη την οδήγηση οχημάτων και τη χρήση μηχανών.
- Ως ιατρικά ορθό, πρέπει να ελέγχεται περιοδικά ο χρόνος προθρομβίνης όταν τραμαδόλη και ανάλογα βαρφαρίνης συγχωρηγούνται, λόγω αναφορών αύξησης του INR.
- Άλλα φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ερυθρομυκίνη, πιθανόν να αναστείλουν το μεταβολισμό της τραμαδόλης (N-απομεθυλίωση) πιθανόν δε και το μεταβολισμό του ενεργού O-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη. Η κλινική σημασία τέτοιων αλληλεπιδράσεων δεν έχει μελετηθεί.
- Φάρμακα που μειώνουν τον ουδό πρόκλησης σπασμών, όπως βουπροπιόνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και νευροληπτικά : κατά τη συγχορήγηση με τραμαδόλη μπορεί να αυξάνεται ο κίνδυνος σπασμών.

- Σε περιορισμένο αριθμό μελετών η προ- ή η μετεγχειρητική χορήγηση του αντιεμετικού ανταγωνιστή των 5HT₃ υποδοχέων ονδανσετρόνη, οδήγησε σε αύξηση της χορηγούμενης τραμαδόλης σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του VIBRALIS κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Από το δεύτερο τρίμηνο, προσεκτική χρήση είναι δυνατή, επιλεκτικά.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον άνθρωπο, ώστε να αξιολογηθεί η δυσπλαστική δράση της τραμαδόλης όταν αυτή χορηγείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση, αλλά σε υψηλές δόσεις εμφανίστηκε εμβυτοξικότητα λόγω τοξικότητας στη μητέρα (δείτε 5.3 Προκλινικά στοιχεία).

Όπως άλλα οπιοειδή αναλγητικά:

Κατά το πρώτο τρίμηνο, χρόνια χρήση τραμαδόλης πιθανά να επάγει-οποιαδήποτε δόση-σύνδρομο στέρησης στο νεογέννητο. Κατά το τέλος της κύησης, υψηλές δόσεις-ακόμη και για σύντομη θεραπεία-πιθανά να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο νεογέννητο.

Γαλουχία

Περίπου 0,1% της δόσης που έλαβε η μητέρα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σποραδική χρήση φαίνεται να είναι ασφαλής για το νεογέννητο. Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση για πολλές ημέρες, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Εάν μετά τον τοκετό είναι απαραίτητη μακρόχρονη χορήγηση, ο θηλασμός αντενδείκνυται (δείτε 4.3 Αντενδείξεις)

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τραμαδόλη ίσως προκαλέσει υπνηλία. Αλκοόλ και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία καταστέλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, ίσως αυξήσουν αυτή τη δράση. Εάν ο ασθενής αισθανθεί υπνηλία, δεν πρέπει να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία και ζάλη, οι οποίες εμφανίζονται σε πάνω από 10% των ασθενών.

Καρδιαγγειακές διαταραχές:

Ασυνήθεις ($\geq 1/1000$, $<1/100$): δράσεις επί του καρδιαγγειακού (αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση ή καρδιαγγειακή κατέρριψη). Αυτές οι ανεπιθύμητες

ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν ειδικά επί ενδοφλέβιας χορήγησης και σε ασθενείς σε κατάσταση stress.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): βραδυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$): ζάλη

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): κεφαλαλγία, υπνηλία.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): αλλαγές της όρεξης, παραισθησία, τρόμος, καταστολή του αναπνευστικού, επιληπτοειδείς σπασμοί, ασυνείδητες μυϊκές συσπάσεις, απώλεια συγχρονισμού, συγκοπή.

Εάν υπερβαίνονται κατά πολύ οι συνιστώμενες δόσεις και άλλα κεντρικά κατασταλτικά χορηγούνται ταυτόχρονα, μπορεί να παρατηρηθεί καταστολή του αναπνευστικού.

Επιληπτοειδείς σπασμοί μπορεί να επέλθουν κυρίως μετά από χρήση υψηλών δόσεων tramadol ή μετά από ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών (δείτε παρ. 4.4 και 4.5).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): ψευδαισθήσεις, σύγχυση, διαταραχή του ύπνου, άγχος και εφιάλτες. Ψυχικές διαταραχές μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση του VIBRALIS οι οποίες μπορεί να διαφέρουν στο είδος ή την ένταση (ανάλογα με την προσωπικότητα του ασθενούς και τη διάρκεια της αγωγής). Αυτές περιλαμβάνουν αλλαγές της διάθεσης (κυρίως ευφορία, περιστασιακά δυσφορία), αλλαγές στη δραστηριότητα (συνήθως μείωση, περιστασιακά αύξηση) και αλλαγές της ερωτικής και αισθητικής ικανότητας (π.χ. αλλαγή συμπεριφοράς κατά τη λήψη αποφάσεων, διαταραχές της αντίληψης).

Εξάρτηση μπορεί να επέλθει.

Διαταραχές των οφθαλμών:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): θολή όραση

Αναπνευστικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): δύσπνοια.

Επιδείνωση άσθματος έχει αναφερθεί, πάντως δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την τραμαδόλη.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$): ναυτία.

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία.

Ασυνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): ερυγές, γαστρική δυσανεξία (π.χ. επιγάστρια πίεση, τυμπανισμός), διάρροια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου:

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): εφίδρωση.

Ασυνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): δερματικές εκδηλώσεις (π.χ., κνησμός, ερύθημα, έξαψη).

Μυοσκελετικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): κινητική αδυναμία.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Σε μερικές περιπτώσεις αύξηση των ηπατικών ενζύμων έχει αναφερθεί σε σχέση με τη χρονική περίοδο χρήσης της τραμαδόλης.

Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και του ουροποιητικού:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): διαταραχές της ούρησης (δυσκολία κένωσης της κύστης, δυσουρία και κατακράτηση ούρων).

Γενικές διαταραχές:

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): κόπωση.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ., δύσπνοια, βρογχόσπασμος, συριγμός, αγγειονευρωτικό οίδημα, οίδημα του δέρματος) και αναφυλαξία. Σύνδρομο στέρησης παρόμοιο με το σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή, όπως: ευερεθιστότητα, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και γαστρεντερικά συμπτώματα. Άλλα συμπτώματα τα οποία έχουν σπάνια παρατηρηθεί κατά την απόσυρση της τραμαδόλης είναι: προσβολές πανικού, σοβαρό άγχος, ψευδαισθήσεις, εμβοή ώτων και ασυνήθιστα συμπτώματα.

4.9 Υπερδοσολογία

Παρόμοια με άλλα οπιοειδή αναλγητικά τα τυπικά συμπτώματα υπερδοσολογίας της τραμαδόλης είναι μύση, έμετος, καρδιαγγειακή κάμψη, καταστολή και κώμα, σπασμοί και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.

Υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται: οι αεροφόροι οδοί πρέπει να διατηρούνται ανοιχτές και να υποστηρίζεται η καρδιαγγειακή λειτουργία. Σε περίπτωση καταστολής του αναπνευστικού κέντρου η ναλοξόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάνηψη. Οι σπασμοί μπορεί να ελεγχθούν με διαζεπάμη.

Η τραμαδόλη ελάχιστα απομακρύνεται από τον ορό μέσω αιμοδιύλισης ή αιμοδιήθησης. διυλίζεται ελάχιστα. Για το λόγο αυτό, δεν επαρκεί μόνο αιμοδιύλιση ή αιμοδιήθηση για την αντιμετώπιση οξείας δηλητηρίασης από τραμαδόλη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αναλγητικό, κωδικός ATC: N02AX02

Η τραμαδόλη είναι ένα κεντρικώς δρών αναλγητικό. Είναι μη εκλεκτικός αμιγής αγωνιστής των μ , δ , και κ οπιοειδών υποδοχέων με υψηλότερη συγγένεια για τους μ υποδοχείς. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι συνεισφέρουν στο αναλγητικό της αποτέλεσμα είναι η αναστολή της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης καθώς και η αύξηση της απελευθέρωσης σεροτονίνης.

Η τραμαδόλη εμφανίζει αντιβηχική δράση. Σε αντίθεση με τη μορφίνη, αναλγητικές δόσεις και ευρύ φάσμα δόσεων της τραμαδόλης δεν καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο. Η τραμαδόλη δεν επηρεάζει την κινητικότητα του εντέρου και οι δράσεις της στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι ήπιες. Η φαρμακολογική ισχύς της τραμαδόλης είναι από 1/10-1/6 της ισχύος της μορφίνης.

Η αποτελεσματικότητα του VIBRALIS στο νευροπαθητικό πόνο έχει δειχθεί σε ασθενείς πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Απορρόφηση: Η τραμαδόλη απορροφάται σχεδόν εξ ολοκλήρου μετά από του στόματος χορήγηση και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται σε Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη, η οποία έχει δειχθεί σε τρωκτικά ότι διαθέτει αναλγητική δράση. Η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης είναι 6 ώρες.

Η ημιπερίοδος ζωής αυξάνει, πάντως, σε 9 ώρες με τις κάψουλες του VIBRALIS λόγω του παρατεταμένου χρόνου απορρόφησης.

Όταν ένα και μόνο καψάκιο των 200mg του VIBRALIS χορηγήθηκε σε ασθενείς σε κατάσταση μη σίτισης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) που επιτεύχθηκε ήταν 299,59ng/mL (διάστημα 240-300ng/mL). Ο διάμεσος T_{max} ο σχετικός με αυτό ήταν 9,50 ώρες (9-12 ώρες). Μετά από προσαρμογή της δόσης, η αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης όπως αυτή εκδηλώθηκε με ένα καψάκιο VIBRALIS 200mg ήταν πλήρης, σε σχέση με 50mg τραμαδόλης άμεσης αποδέσμευσης. Παρουσία τροφής, η διαθεσιμότητα και οι ιδιότητες των καψουλών ελεγχόμενης αποδέσμευσης του VIBRALIS διατηρήθηκαν, χωρίς ενδείξεις μείωσης της αποτελεσματικότητας της δόσης.

Επιπλέον, μία μελέτη στη σταθεροποιημένη κατάσταση έδειξε ότι το καψάκιο 200mg του VIBRALIS διαθέτει εκτενή συστηματική ομοιογένεια η οποία αντιστοιχεί σε αυτήν ενός άμεσα απορροφούμενου σκευάσματος (κάψουλες άμεσης αποδέσμευσης 50mg). Η διασπορά των αποτελεσμάτων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη δεν διέφερε από εκείνη της ομάδας αναφοράς.

- Κατανομή: Η τραμαδόλη έχει υψηλή τάση κατανομής στους ιστούς με φαινόμενο όγκο κατανομής 203 ± 40 λίτρα μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές. Η πρωτεϊνική σύνδεση περιορίζεται στο 20%.

- Βιομετατροπή: Στους ανθρώπους, η τραμαδόλη μεταβολίζεται κυρίως με N- και O-απομεθυλίωση και με σύζευξη των O-απομεθυλιωμένων παραγώγων με γλυκουρονικό οξύ. Μόνο η O-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη είναι φαρμακολογικά δραστική. Υπάρχουν σημαντικές ποσοτικές διακυμάνσεις μεταξύ ατόμων όσον αφορά τους άλλους μεταβολίτες της τραμαδόλης. Μέχρι σήμερα, έντεκα μεταβολίτες έχουν προσδιορισθεί στα ούρα. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η O-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη είναι από 2 έως 4 φορές ισχυρότερη της μητρικής ένωσης. Η ημιπερίοδος αποβολής $t_{1/2}$ του μεταβολίτη (6 υγιείς εθελοντές) είναι 7,9 ώρες (κυμαίνεται μεταξύ 5,4 και 9,6 ωρών) και είναι παρόμοια με εκείνη της τραμαδόλης.

Η αναστολή ενός ή αμφοτέρων των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, των CYP3A4 και CYP2D6 που ευθύνονται για τη βιομετατροπή της τραμαδόλης, μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωση πλάσματος της τραμαδόλης ή του δραστικού μεταβολίτη της. Οι κλινικές συνέπειες οποιασδήποτε εξ αυτών των αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστές.

-Αποβολή: Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της, σχεδόν ολοκληρωτικά, αποβάλλονται μέσω των νεφρών. Η συνολική αποβολή στα ούρα αποτελεί το 90% της ραδιενέργειας της από του στόματος χορηγούμενης δόσης επισημασμένης τραμαδόλης. Σε περιπτώσεις ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης μπορεί ελαφρά να παραταθεί. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ημιπερίοδοι ζωής της τάξης των $13,3 \pm 4,9$ ωρών

(τραμαδόλη) και $18,5 \pm 9,4$ ωρών (Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη) και σε ακραίες περιπτώσεις 22,3 και 36 ωρών αντίστοιχα, έχουν προσδιοριστεί.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $< 5 \text{ mL/min}$) οι αντίστοιχες τιμές ήταν $11 \pm 3,2$ ώρες (tramadol) και $16,9 \pm 3$ ώρες (Ο-απομεθυλιωμένο tramadol) και σε ακραίες περιπτώσεις 19,5 και 43,2 ώρες, αντίστοιχα.

- Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα:

Η τραμαδόλη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός των θεραπευτικών δόσεων. Μία μελέτη άπαξ δόσης-αναλογικότητας επιβεβαίωσε τη γραμμική φαρμακοκινητική απόκριση (σε σχέση με την τραμαδόλη και την Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη) μετά τη χορήγηση καψουλών 100mg, 150mg και 200mg.

Η σχέση μεταξύ συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό και του αναλγητικού αποτελέσματος είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ εμφανίζει σημαντικές διακυμάνσεις σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Συγκεντρώσεις 100-300ng/mL είναι φαρμακολογικά δραστικές.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία δεν υποδεικνύουν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο βασιζόμενα σε τυποποιημένες φαρμακολογικές μελέτες για την ασφάλεια, επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας, γενotoξικότητα ή καρκινογόνο δυναμικό. Μελέτες της τραμαδόλης σε ποντικούς και κουνέλια δεν έδειξαν τερατογόνο δράση. Πάντως, εμβρυotoξικότητα εμφανίστηκε με τη μορφή όψιμης ασβεστοποίησης. Γονιμότητα, αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη του εμβρύου δεν επηρεάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψάκιου:

Cellulose, microcrystalline

Sucrose monostearate

Hypromellose

Talc

Polysorbate 80

Polyacrylate

Simethicone

Magnesium stearate

Κέλυφος του καψάκιου:

Indigo carmine (E132)

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 25⁰ C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10, 28 και 100 καψάκια σκληρά σε blister (PVC/Aluminium).

Δεν κυκλοφορούν απαραίτητα όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την απόρριψη

Δεν απαιτούνται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Meditrina Ε.Π.Ε. Φαρμακευτική Εταιρεία

Ηρακλείτου 117, 15238 Χαλάνδρι, Αθήνα

TEL : +30 210 6726260

FAX : +30 210 6726160

e-mail: info@meditrina.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VIBRALIS 150mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 150mg υδροχλωρικής τραμαδόλης.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε παρ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Σκληρές κάψουλες με γαλάζιο κάλυμμα και λευκό αδιαφανές σώμα οι οποίες περιέχουν λευκά κοκκία (granules).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Ενδείξεις

Θεραπεία μέτρια σοβαρού έως σοβαρού πόνου.

(Δείτε παραδείγματα παρ. 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι κάψουλες VIBRALIS πρέπει να χορηγούνται κάθε 24 ώρες. Οι κάψουλες πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες χωρίς να μασώνται.

Η δοσολογία της τραμαδόλης πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την απόκριση εκάστου ασθενούς στην αγωγή. Αυτό ισχύει για όλα τα αναλγητικά φάρμακα.

Η σωστά εξατομικευμένη δόση είναι εκείνη η οποία ανακουφίζει από τον πόνο για 24 ώρες χωρίς να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι ανεκτές.

Σε ασθενείς που μεταφέρονται από σκεύασμα τραμαδόλης άμεσης αποδέσμευσης πρέπει να μετράται η συνολική ημερήσια δόση, και η αγωγή να ξεκινάει από την πλέον συναφή από

τις δόσεις του VIBRALIS. Συνιστάται η βαθμιαία αύξηση της δοσολογίας ώστε να μειωθούν οι παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το VIBRALIS δεν πρέπει κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες να χορηγείται θεραπευτικά πέραν του απολύτως απαραίτητου. (δείτε επίσης παρ. 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Όταν απαιτείται επαναλαμβανόμενη ή μακρόχρονη αγωγή με τραμαδόλη εξαιτίας της φύσης και της σοβαρότητας της νόσου, πρέπει να διενεργείται προσεκτική και τακτική εκτίμηση (διακόπτοντας κατά διαστήματα την αγωγή, εάν είναι δυνατόν,) ώστε να ελέγχεται κατά πόσον η συνέχιση της αγωγής είναι απαραίτητη.

Δεν πρέπει να χορηγείται ημερήσια δόση άνω των 400mg, εκτός εάν ειδικοί ιατρικοί λόγοι απαιτούν κάτι τέτοιο.

Δοσολογία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα καψάκιο των 100-200mg την ημέρα. Εάν η δόση αυτή δεν ανακουφίζει από τον πόνο, η δόση πρέπει να αυξηθεί έως την επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Σε ασθενείς κάτω των 75 ετών με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία μπορεί να χορηγηθούν οι συνήθεις δόσεις των ενηλίκων. Σε ασθενείς άνω των 75 ετών η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης επιμηκύνεται. Εάν η δόση αυξηθεί η κατάσταση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η αποβολή της τραμαδόλης μπορεί να καθυστερήσει. Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min). (Δείτε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Η τραμαδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (δείτε επίσης παρ. 4.3. Αντενδείξεις). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η τραμαδόλη δεν συνιστάται (Δείτε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Παιδιά κάτω των 12 ετών: Δεν συνιστάται

4.3 Αντενδείξεις

Η Υπερευαίσθησία στην τραμαδόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (Δείτε παρ. 6.1 Κατάλογος των εκδόχων) του φαρμακευτικού προϊόντος.

- Οξεία τοξίκωση από αλκοόλ, υπνωτικά φάρμακα, κεντρικά δρώντα αναλγητικά, οπιοειδή ή ψυχοτρόπα φάρμακα

- Η τραμαδόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (ΜΑΟ) ή να χορηγείται εντός δύο εβδομάδων από τη διακοπή αυτών (δείτε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Επιληψία μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή (δείτε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις)
- Θηλασμός, εάν απαιτείται μακρά θεραπεία (δείτε επίσης παρ. 4.6 Κύηση και θηλασμός)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις:

- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια,.
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν είναι κατάλληλη ως υποκατάστατο σε ασθενείς εξαρτημένους από τα οπιοειδή. Αν και είναι οπιοειδής αγωνιστής, η τραμαδόλη δεν μπορεί να καταστείλει συμπτώματα στέρησης από τη μορφίνη.
- ³⁵/₁₇ Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς θεραπευόμενους με τραμαδόλη και με προδιάθεση σε σπασμούς ή λαμβάνοντες άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών, ειδικά αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, κεντρικώς δρώντα αναλγητικά ή τοπικά αναισθητικά. Ασθενείς με επιληψία ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή ή ασθενείς με προδιάθεση σε σπασμούς πρέπει να λαμβάνουν τραμαδόλη μόνο κάτω από προϋποθέσεις που υποχρεώνουν σε κάτι τέτοιο. Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από λήψη τραμαδόλης στις συνιστώμενες δόσεις. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξάνεται όταν οι δόσεις της τραμαδόλης υπερβαίνουν το μέγιστο συνιστώμενο δοσολογικό όριο.
- ³⁵/₁₇ Συγχορήγηση αγωνιστών-ανταγωνιστών οπιοειδών (nalbuphine, buprenorphine, pentazocine) δεν συνιστάται (δείτε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς εξαρτημένους από οπιοειδή, ή σε ασθενείς με τραύμα στην κρανιακή χώρα, σε ασθενείς με προδιάθεση σε εκδήλωση σπασμών, διαταραχές του χοληφόρου πόρου, σε κατάσταση shock, με διαταραχές του επιπέδου συνειδήσεως από άγνωστη αιτιολογία, με πρόβλημα το οποίο

επηρεάζει το αναπνευστικό κέντρο ή την αναπνευστική λειτουργία, ή με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.

³⁵₁₇ Σε θεραπευτικές δόσεις, η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα απόσυρσης. Η τραμαδόλη έχει χαμηλό δυναμικό πρόκλησης εξάρτησης. Επί παρατεταμένης χρήσης ανοχή, ψυχική και φυσική εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθούν. Σε ασθενείς με τάση στην κατάχρηση ή την εξάρτηση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για μικρό χρονικό διάστημα και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

³⁵₁₇ Συμπτώματα στέρησης, παρόμοια με τα συμπτώματα στέρησης των οπιοειδών, πιθανά να εμφανιστούν ως εξής: ευερεθιστότητα, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και γαστρεντερικά συμπτώματα.

³⁵₁₇ Στις συνιστώμενες δόσεις η τραμαδόλη είναι ελάχιστα πιθανό να προκαλέσει κλινικά σημαντική καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Πάντως, προσοχή πρέπει να δίδεται όταν χορηγείται τραμαδόλη σε ασθενείς πάσχοντες από αναπνευστική καταστολή ή παθολογικές βρογχικές εκκρίσεις και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν φάρμακα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με:

- Μη-εκλεκτικούς αναστολείς MAO: Κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.
- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-A: Γενικεύοντας από τους μη-εκλεκτικούς αναστολείς MAO:
Κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.
- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-B: κεντρική διέγερση, συμπτώματα προσομοιάζοντα συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.

Σε περίπτωση πρόσφατης λήψης αναστολέων MAO, πρέπει να προηγηθεί διάστημα δύο εβδομάδων πριν την χορήγηση τραμαδόλης (δείτε 4.3 Αντενδείξεις)

Συγχορήγηση δεν συνιστάται με:

- Αλκοόλ: Το αλκοόλ αυξάνει την κατασταλτική δράση των οπιοειδών αναλγητικών. Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να κάνει την οδήγηση οχημάτων και τη χρήση

μηχανημάτων επικίνδυνη. Αποφύγετε τη λήψη αλκοολούχων ποτών και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλη.

- Καρβαμαζεπίνη και άλλους επαγωγείς ενζύμων: Κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας και βραχύτερης διάρκειας αναλγησία, εξαιτίας μείωσης της συγκέντρωσης της τραμαδόλης στο πλάσμα.
- Αγωνιστές-ανταγωνιστές οπιοειδών (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine): Μείωση της αναλγητικής δράσης λόγω αποκλεισμού των υποδοχέων και κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου στέρησης.

Σε ταυτόχρονη χρήση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη:

- Σε μεμονωμένα περιστατικά υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με χρονική συσχέτιση της λήψης τραμαδόλης σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φάρμακα όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και τριπτάνες. Στα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνονται π.χ., σύγχυση, ταραχή, πυρετός, εφίδρωση, αταξία, υπεραντιδραστικότητα, μυοκλονία και διάρροια. Η ανάγκη χορήγησης φαρμάκων εξαρτάται από τη φύση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.
- Άλλα οπιοειδή παράγωγα (περιλαμβάνονται αντιβηχικά και φάρμακα θεραπείας υποκατάστασης), βενζοδιαζεπίνες και βαρβιτουρικά. Αυξημένος κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας.
- Άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως άλλα οπιοειδή παράγωγα (περιλαμβάνονται αντιβηχικά και φάρμακα θεραπείας υποκατάστασης), βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, άλλα αγχολυτικά, υπνωτικά, κατασταλτικά αντικαταθλιπτικά, κατασταλτικά αντισταμινικά, νευροληπτικά, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα, θαλιδομίδη και βακλοφαίνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να κάνει επικίνδυνη την οδήγηση οχημάτων και τη χρήση μηχανών.
- Ως ιατρικά ορθό, πρέπει να ελέγχεται περιοδικά ο χρόνος προθρομβίνης όταν τραμαδόλη και ανάλογα βαρφαρίνης συγχωρηγούνται, λόγω αναφορών αύξησης του INR.
- Άλλα φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ερυθρομυκίνη, πιθανόν να αναστείλουν το μεταβολισμό της τραμαδόλης (N-απομεθυλίωση) πιθανόν δε και το μεταβολισμό του ενεργού O-

απομεθυλιωμένου μεταβολίτη. Η κλινική σημασία τέτοιων αλληλεπιδράσεων δεν έχει μελετηθεί.

- Φάρμακα που μειώνουν τον ουδό πρόκλησης σπασμών, όπως βουπροπιόνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και νευροληπτικά : κατά τη συγχορήγηση με τραμαδόλη μπορεί να αυξάνεται ο κίνδυνος σπασμών.
- Σε περιορισμένο αριθμό μελετών η προ- ή η μετεγχειρητική χορήγηση του αντιεμετικού ανταγωνιστή των 5HT₃ υποδοχέων ονδανσετρόνη, οδήγησε σε αύξηση της χορηγούμενης τραμαδόλης σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του VIBRALIS κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Από το δεύτερο τρίμηνο, προσεκτική χρήση είναι δυνατή, επιλεκτικά.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον άνθρωπο, ώστε να αξιολογηθεί η δυσπλαστική δράση της τραμαδόλης όταν αυτή χορηγείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση, αλλά σε υψηλές δόσεις εμφανίστηκε εμβυτοξικότητα λόγω τοξικότητας στη μητέρα (δείτε 5.3 Προκλινικά στοιχεία).

Όπως άλλα οπιοειδή αναλγητικά:

Κατά το πρώτο τρίμηνο, χρόνια χρήση τραμαδόλης πιθανά να επάγει-οποιαδήποτε δόση- σύνδρομο στέρησης στο νεογέννητο. Κατά το τέλος της κύησης, υψηλές δόσεις-ακόμη και για σύντομη θεραπεία-πιθανά να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο νεογέννητο.

Γαλουχία

Περίπου 0,1% της δόσης που έλαβε η μητέρα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σποραδική χρήση φαίνεται να είναι ασφαλής για το νεογέννητο. Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση για πολλές ημέρες, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Εάν μετά τον τοκετό είναι απαραίτητη μακρόχρονη χορήγηση, ο θηλασμός αντενδείκνυται (δείτε 4.3 Αντενδείξεις)

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τραμαδόλη ίσως προκαλέσει υπνηλία. Αλκοόλ και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία καταστέλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, ίσως αυξήσουν αυτή τη δράση. Εάν ο ασθενής αισθανθεί υπνηλία, δεν πρέπει να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία και ζάλη, οι οποίες εμφανίζονται σε πάνω από 10% των ασθενών.

Καρδιαγγειακές διαταραχές:

Ασυνήθειες ($\geq 1/1000$, $<1/100$): δράσεις επί του καρδιαγγειακού (αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση ή καρδιαγγειακή κατέρριψη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν ειδικά επί ενδοφλέβιας χορήγησης και σε ασθενείς σε κατάσταση stress.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): βραδυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συνήθειες ($\geq 1/10$): ζάλη

Συνήθειες ($\geq 1/100$, $<1/10$): κεφαλαλγία, υπνηλία.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): αλλαγές της όρεξης, παραισθησία, τρόμος, καταστολή του αναπνευστικού, επιληπτοειδείς σπασμοί, ασυνείδητες μυϊκές συσπάσεις, απώλεια συγχρονισμού, συγκοπή.

Εάν υπερβαίνονται κατά πολύ οι συνιστώμενες δόσεις και άλλα κεντρικά κατασταλτικά χορηγούνται ταυτόχρονα, μπορεί να παρατηρηθεί καταστολή του αναπνευστικού.

Επιληπτοειδείς σπασμοί μπορεί να επέλθουν κυρίως μετά από χρήση υψηλών δόσεων tramadol ή μετά από ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών (δείτε παρ. 4.4 και 4.5).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): ψευδαισθήσεις, σύγχυση, διαταραχή του ύπνου, άγχος και εφιάλτες. Ψυχικές διαταραχές μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση του VIBRALIS οι οποίες μπορεί να διαφέρουν στο είδος ή την ένταση (ανάλογα με την προσωπικότητα του ασθενούς και τη διάρκεια της αγωγής). Αυτές περιλαμβάνουν αλλαγές της διάθεσης (κυρίως ευφορία, περιστασιακά δυσφορία), αλλαγές στη δραστηριότητα (συνήθως μείωση, περιστασιακά αύξηση) και αλλαγές της ερωτικής και αισθητικής ικανότητας (π.χ. αλλαγή συμπεριφοράς κατά τη λήψη αποφάσεων, διαταραχές της αντίληψης).

Εξάρτηση μπορεί να επέλθει.

Διαταραχές των οφθαλμών:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): θολή όραση

Αναπνευστικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): δύσπνοια.

Επιδείνωση άσθματος έχει αναφερθεί, πάντως δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την τραμαδόλη.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$): ναυτία.

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία.

Ασυνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): ερυγές, γαστρική δυσανεξία (π.χ. επιγάστρια πίεση, τυμπανισμός), διάρροια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου:

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): εφίδρωση.

Ασυνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): δερματικές εκδηλώσεις (π.χ., κνησμός, ερύθημα, έξαψη).

Μυοσκελετικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): κινητική αδυναμία.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Σε μερικές περιπτώσεις αύξηση των ηπατικών ενζύμων έχει αναφερθεί σε σχέση με τη χρονική περίοδο χρήσης της τραμαδόλης.

Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και του ουροποιητικού:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): διαταραχές της ούρησης (δυσκολία κένωσης της κύστης, δυσουρία και κατακράτηση ούρων).

Γενικές διαταραχές:

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): κόπωση.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ., δύσπνοια, βρογχόσπασμος, συριγμός, αγγειονευρωτικό οίδημα, οίδημα του δέρματος) και αναφυλαξία. Σύνδρομο στέρησης παρόμοιο με το σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή, όπως: ευερεθιστότητα, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και γαστρεντερικά συμπτώματα. Άλλα

συμπτώματα τα οποία έχουν σπάνια παρατηρηθεί κατά την απόσυρση της τραμαδόλης είναι: προσβολές πανικού, σοβαρό άγχος, ψευδαισθήσεις, εμβοή ώτων και ασυνήθιστα συμπτώματα.

4.9 Υπερδοσολογία

Παρόμοια με άλλα οπιοειδή αναλγητικά τα τυπικά συμπτώματα υπερδοσολογίας της τραμαδόλης είναι μύση, έμετος, καρδιαγγειακή κάμψη, καταστολή και κώμα, σπασμοί και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.

Υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται: οι αεροφόροι οδοί πρέπει να διατηρούνται ανοιχτές και να υποστηρίζεται η καρδιαγγειακή λειτουργία. Σε περίπτωση καταστολής του αναπνευστικού κέντρου η ναλοξόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάνηψη. Οι σπασμοί μπορεί να ελεγχθούν με διαζεπάμη.

Η τραμαδόλη ελάχιστα απομακρύνεται από τον ορό μέσω αιμοδιύλισης ή αιμοδιήθησης. διυλίζεται ελάχιστα. Για το λόγο αυτό, δεν επαρκεί μόνο αιμοδιύλιση ή αιμοδιήθηση για την αντιμετώπιση οξείας δηλητηρίασης από τραμαδόλη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αναλγητικό, κωδικός ATC: N02AX02

Η τραμαδόλη είναι ένα κεντρικός δρων αναλγητικό. Είναι μη εκλεκτικός αμιγής αγωνιστής των μ , δ , και κ οπιοειδών υποδοχέων με υψηλότερη συγγένεια για τους μ υποδοχείς. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι συνεισφέρουν στο αναλγητικό της αποτέλεσμα είναι η αναστολή της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης καθώς και η αύξηση της απελευθέρωσης σεροτονίνης.

Η τραμαδόλη εμφανίζει αντιβηχική δράση. Σε αντίθεση με τη μορφίνη, αναλγητικές δόσεις και ευρύ φάσμα δόσεων της τραμαδόλης δεν καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο. Η τραμαδόλη δεν επηρεάζει την κινητικότητα του εντέρου και οι δράσεις της στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι ήπιες. Η φαρμακολογική ισχύς της τραμαδόλης είναι από 1/10-1/6 της ισχύος της μορφίνης.

Η αποτελεσματικότητα του VIBRALIS στο νευροπαθητικό πόνο έχει δειχθεί σε ασθενείς πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Απορρόφηση: Η τραμαδόλη απορροφάται σχεδόν εξ ολοκλήρου μετά από του στόματος χορήγηση και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται σε Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη, η οποία έχει δείχθει σε τρωκτικά ότι διαθέτει αναλγητική δράση. Η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης είναι 6 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής αυξάνει, πάντως, σε 9 ώρες με τις κάψουλες του VIBRALIS λόγω του παρατεταμένου χρόνου απορρόφησης.

Όταν ένα και μόνο καψάκιο των 200mg του VIBRALIS χορηγήθηκε σε ασθενείς σε κατάσταση μη σίτισης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) που επιτεύχθηκε ήταν 299,59ng/mL (διάστημα 240-300ng/mL). Ο διάμεσος T_{max} ο σχετικός με αυτό ήταν 9,50 ώρες (9-12 ώρες). Μετά από προσαρμογή της δόσης, η αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης όπως αυτή εκδηλώθηκε με ένα καψάκιο VIBRALIS 200mg ήταν πλήρης, σε σχέση με 50mg τραμαδόλης άμεσης αποδέσμευσης. Παρουσία τροφής, η διαθεσιμότητα και οι ιδιότητες των καψουλών ελεγχόμενης αποδέσμευσης του VIBRALIS διατηρήθηκαν, χωρίς ενδείξεις μείωσης της αποτελεσματικότητας της δόσης.

Επιπλέον, μία μελέτη στη σταθεροποιημένη κατάσταση έδειξε ότι το καψάκιο 200mg του VIBRALIS διαθέτει εκτενή συστηματική ομοιογένεια η οποία αντιστοιχεί σε αυτήν ενός άμεσα απορροφούμενου σκευάσματος (κάψουλες άμεσης αποδέσμευσης 50mg). Η διασπορά των αποτελεσμάτων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη δεν διέφερε από εκείνη της ομάδας αναφοράς.

- Κατανομή: Η τραμαδόλη έχει υψηλή τάση κατανομής στους ιστούς με φαινόμενο όγκο κατανομής 203 ± 40 λίτρα μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές. Η πρωτεϊνική σύνδεση περιορίζεται στο 20%.

- Βιομετατροπή: Στους ανθρώπους, η τραμαδόλη μεταβολίζεται κυρίως με N- και Ο-απομεθυλίωση και με σύζευξη των Ο-απομεθυλιωμένων παραγώγων με γλυκουρονικό οξύ. Μόνο η Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη είναι φαρμακολογικά δραστική. Υπάρχουν σημαντικές ποσοτικές διακυμάνσεις μεταξύ ατόμων όσον αφορά τους άλλους μεταβολίτες της τραμαδόλης. Μέχρι σήμερα, έντεκα μεταβολίτες έχουν προσδιορισθεί στα ούρα. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη είναι από 2 έως 4 φορές ισχυρότερη της μητρικής ένωσης. Η ημιπερίοδος αποβολής $t_{1/2\beta}$ του μεταβολίτη (6 υγιείς εθελοντές) είναι 7,9 ώρες (κυμαίνεται μεταξύ 5,4 και 9,6 ωρών) και είναι παρόμοια με εκείνη της τραμαδόλης.

Η αναστολή ενός ή αμφοτέρων των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, των CYP3A4 και CYP2D6 που ευθύνονται για τη βιομετατροπή της τραμαδόλης, μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωση πλάσματος της τραμαδόλης ή του δραστικού μεταβολίτη της. Οι κλινικές συνέπειες οποιασδήποτε εξ αυτών των αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστές.

-Αποβολή: Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της, σχεδόν ολοκληρωτικά, αποβάλλονται μέσω των νεφρών. Η συνολική αποβολή στα ούρα αποτελεί το 90% της ραδιενέργειας της από του

στόματος χορηγούμενης δόσης επισημασμένης τραμαδόλης. Σε περιπτώσεις ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης μπορεί ελαφρά να παραταθεί. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ημιπερίοδοι ζωής της τάξης των $13,3 \pm 4,9$ ωρών (τραμαδόλη) και $18,5 \pm 9,4$ ωρών (Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη) και σε ακραίες περιπτώσεις 22,3 και 36 ωρών αντίστοιχα, έχουν προσδιοριστεί.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $< 5 \text{ mL/min}$) οι αντίστοιχες τιμές ήταν $11 \pm 3,2$ ώρες (tramadol) και $16,9 \pm 3$ ώρες (Ο-απομεθυλιωμένο tramadol) και σε ακραίες περιπτώσεις 19,5 και 43,2 ώρες, αντίστοιχα.

- Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα:

Η τραμαδόλη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός των θεραπευτικών δόσεων. Μία μελέτη άπαξ δόσης-αναλογικότητας επιβεβαίωσε τη γραμμική φαρμακοκινητική απόκριση (σε σχέση με την τραμαδόλη και την Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη) μετά τη χορήγηση καψουλών 100mg, 150mg και 200mg.

Η σχέση μεταξύ συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό και του αναλγητικού αποτελέσματος είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ εμφανίζει σημαντικές διακυμάνσεις σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Συγκεντρώσεις 100-300ng/mL είναι φαρμακολογικά δραστικές.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία δεν υποδεικνύουν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο βασιζόμενα σε τυποποιημένες φαρμακολογικές μελέτες για την ασφάλεια, επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας, γενοτοξικότητα ή καρκινογόνο δυναμικό. Μελέτες της τραμαδόλης σε ποντικούς και κουνέλια δεν έδειξαν τερατογόνο δράση. Πάντως, εμβρυοτοξικότητα εμφανίστηκε με τη μορφή όψιμης ασβεστοποίησης. Γονιμότητα, αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη του εμβρύου δεν επηρεάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψάκιου:

Cellulose, microcrystalline

Sucrose monostearate

Hypromellose

Talc

Polysorbate 80

Polyacrylate

Simethicone

Magnesium stearate

Κέλυφος του καψάκιου:

Indigo carmine (E132)

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 25⁰ C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10, 28 και 100 καψάκια σκληρά σε blister (PVC/Aluminium).

Δεν κυκλοφορούν απαραίτητα όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την απόρριψη

Δεν απαιτούνται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Meditrina Ε.Π.Ε. Φαρμακευτική Εταιρεία

Ηρακλείτου 117, 15238 Χαλάνδρι, Αθήνα

TEL : +30 210 6726260

FAX : +30 210 6726160

e-mail: info@meditrina.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VIBRALIS 200mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 200mg υδροχλωρικής τραμαδόλης.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε παρ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Σκληρές κάψουλες με γαλάζιο κάλυμμα και διαφανές σώμα οι οποίες περιέχουν λευκά κοκκία (granules).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Ενδείξεις

Θεραπεία μέτρια σοβαρού έως σοβαρού πόνου.

(Δείτε παραδείγματα παρ. 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι κάψουλες VIBRALIS πρέπει να χορηγούνται κάθε 24 ώρες. Οι κάψουλες πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες χωρίς να μασώνται.

Η δοσολογία της τραμαδόλης πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την απόκριση εκάστου ασθενούς στην αγωγή. Αυτό ισχύει για όλα τα αναλγητικά φάρμακα.

Η σωστά εξατομικευμένη δόση είναι εκείνη η οποία ανακουφίζει από τον πόνο για 24 ώρες χωρίς να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι ανεκτές.

Σε ασθενείς που μεταφέρονται από σκεύασμα τραμαδόλης άμεσης αποδέσμευσης πρέπει να μετράται η συνολική ημερήσια δόση, και η αγωγή να εκκινά από την πλέον συναφή από τις δόσεις του VIBRALIS. Συνιστάται η βαθμιαία αύξηση της δοσολογίας ώστε να μειωθούν οι παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το VIBRALIS δεν πρέπει κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες να χορηγείται θεραπευτικά πέραν του απολύτως απαραίτητου. (δείτε επίσης παρ. 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Όταν απαιτείται επαναλαμβανόμενη ή μακρόχρονη αγωγή με τραμαδόλη εξαιτίας της φύσης και της σοβαρότητας της νόσου, πρέπει να διενεργείται προσεκτική και τακτική εκτίμηση (διακόπτοντας κατά διαστήματα την αγωγή, εάν είναι δυνατόν,) ώστε να ελέγχεται κατά πόσον η συνέχιση της αγωγής είναι απαραίτητη.

Δεν πρέπει να χορηγείται ημερήσια δόση άνω των 400mg, εκτός εάν ειδικοί ιατρικοί λόγοι απαιτούν κάτι τέτοιο.

Δοσολογία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα καψάκιο των 100-200mg την ημέρα. Εάν η δόση αυτή δεν ανακουφίζει από τον πόνο, η δόση πρέπει να αυξηθεί έως την επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Σε ασθενείς κάτω των 75 ετών με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία μπορεί να χορηγηθούν οι συνήθεις δόσεις των ενηλίκων. Σε ασθενείς άνω των 75 ετών η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης επιμηκύνεται. Εάν η δόση αυξηθεί η κατάσταση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η αποβολή της τραμαδόλης μπορεί να καθυστερήσει. Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min). (Δείτε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Η τραμαδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (δείτε επίσης παρ. 4.3. Αντενδείξεις). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η τραμαδόλη δεν συνιστάται (Δείτε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Παιδιά κάτω των 12 ετών: Δεν συνιστάται

4.3 Αντενδείξεις

Η Υπερευαισθησία στην τραμαδόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (Δείτε παρ. 6.1 Κατάλογος των εκδόχων) του φαρμακευτικού προϊόντος.

- Οξεία τοξίκωση από αλκοόλ, υπνωτικά φάρμακα, κεντρικά δρώντα αναλγητικά, οπιοειδή ή ψυχοτρόπα φάρμακα.
- Η τραμαδόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (MAO) ή να χορηγείται εντός δύο εβδομάδων από τη διακοπή αυτών (δείτε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

- Επιληψία μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή δείτε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις)
- Θηλασμός, εάν απαιτείται μακρά θεραπεία (δείτε επίσης παρ. 4.6 Κύηση και θηλασμός)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις:

- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη δεν είναι κατάλληλη ως υποκατάστατο σε ασθενείς εξαρτημένους από τα οπιοειδή. Αν και είναι οπιοειδής αγωνιστής, η τραμαδόλη δεν μπορεί να καταστείλει συμπτώματα στέρησης από τη μορφίνη.
- ³⁵/₁₇ Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς θεραπευόμενους με τραμαδόλη και με προδιάθεση σε σπασμούς ή λαμβάνοντες άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών, ειδικά αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, κεντρικώς δρώντα αναλγητικά ή τοπικά αναισθητικά. Ασθενείς με επιληψία ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή ή ασθενείς με προδιάθεση σε σπασμούς πρέπει να λαμβάνουν τραμαδόλη μόνο κάτω από προϋποθέσεις που υποχρεώνουν σε κάτι τέτοιο. Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από λήψη τραμαδόλης στις συνιστώμενες δόσεις. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξάνεται όταν οι δόσεις της τραμαδόλης υπερβαίνουν το μέγιστο συνιστώμενο δοσολογικό όριο.
- ³⁵/₁₇ Συγχορήγηση αγωνιστών-ανταγωνιστών οπιοειδών (nalbuphine, buprenorphine, pentazocine) δεν συνιστάται (δείτε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- ³⁵/₁₇ Η τραμαδόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς εξαρτημένους από οπιοειδή, ή σε ασθενείς με τραύμα στην κρανιακή χώρα, σε ασθενείς με προδιάθεση σε εκδήλωση σπασμών, διαταραχές του χοληφόρου πόρου, σε κατάσταση shock, με διαταραχές του επιπέδου συνειδήσεως από άγνωστη αιτιολογία, με πρόβλημα το οποίο επηρεάζει το αναπνευστικό κέντρο ή την αναπνευστική λειτουργία, ή με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.
- ³⁵/₁₇ Σε θεραπευτικές δόσεις, η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα απόσυρσης. Η τραμαδόλη έχει χαμηλό δυναμικό πρόκλησης εξάρτησης. Επί παρατεταμένης χρήσης ανοχή, ψυχική και φυσική εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθούν. Σε ασθενείς με

τάση στην κατάχρηση ή την εξάρτηση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για μικρό χρονικό διάστημα και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

³⁵₁₇ Συμπτώματα στέρησης, παρόμοια με τα συμπτώματα στέρησης των οπιοειδών, πιθανά να εμφανιστούν ως εξής: ευερεθιστότητα, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και γαστρεντερικά συμπτώματα.

³⁵₁₇ Στις συνιστώμενες δόσεις η τραμαδόλη είναι ελάχιστα πιθανό να προκαλέσει κλινικά σημαντική καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Πάντως, προσοχή πρέπει να δίδεται όταν χορηγείται τραμαδόλη σε ασθενείς πάσχοντες από αναπνευστική καταστολή ή παθολογικές βρογχικές εκκρίσεις και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν φάρμακα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με:

- Μη-εκλεκτικούς αναστολείς MAO: Κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.
- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-A: Γενικεύοντας από τους μη-εκλεκτικούς αναστολείς MAO:
Κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.
- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-B: κεντρική διέγερση, συμπτώματα προσομοιάζοντα συνδρόμου σεροτονίνης: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση, ακόμη και κώμα.

Σε περίπτωση πρόσφατης λήψης αναστολέων MAO, θα πρέπει να προηγηθεί διάστημα δύο εβδομάδων πριν την χορήγηση τραμαδόλης (δείτε 4.3 Αντενδείξεις)

Συγχορήγηση δεν συνιστάται με:

- Αλκοόλ: Το αλκοόλ αυξάνει την κατασταλτική δράση των οπιοειδών αναλγητικών. Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να κάνει την οδήγηση οχημάτων και τη χρήση μηχανημάτων επικίνδυνη. Αποφύγετε τη λήψη αλκοολούχων ποτών και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλη.
- Καρβαμαζεπίνη και άλλους επαγωγείς ενζύμων: Κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας και βραχύτερης διάρκειας αναλγησία εξαιτίας μείωσης της συγκέντρωσης της τραμαδόλης στο πλάσμα.
- Αγωνιστές-ανταγωνιστές οπιοειδών (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine):

Μείωση της αναλγητικής δράσης λόγω αποκλεισμού των υποδοχέων και κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου στέρησης.

Σε ταυτόχρονη χρήση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη:

- Σε μεμονωμένα περιστατικά υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με χρονική συσχέτιση της λήψης τραμαδόλης σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φάρμακα όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και τριπτάνες. Στα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνονται π.χ., σύγχυση, ταραχή, πυρετός, εφίδρωση, αταξία, υπεραντιδραστικότητα, μυοκλονία και διάρροια. Η ανάγκη χορήγησης φαρμάκων εξαρτάται από τη φύση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.
- Άλλα οπιοειδή παράγωγα (περιλαμβάνονται αντιβηχικά και φάρμακα θεραπείας υποκατάστασης), βενζοδιαζεπίνες και βαρβιτουρικά. Αυξημένος κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας.
- Άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως άλλα οπιοειδή παράγωγα (περιλαμβάνονται αντιβηχικά και φάρμακα θεραπείας υποκατάστασης), βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, άλλα αγχολυτικά, υπνωτικά, κατασταλτικά αντικαταθλιπτικά, κατασταλτικά αντισταμινικά, νευροληπτικά, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα, θαλιδομίδη και βακλοφαίνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να κάνει επικίνδυνη την οδήγηση οχημάτων και τη χρήση μηχανών.
- Ως ιατρικά ορθό, πρέπει να ελέγχεται περιοδικά ο χρόνος προθρομβίνης όταν τραμαδόλη και ανάλογα βαρφαρίνης συγχωρηγούνται, λόγω αναφορών αύξησης του INR.
- Άλλα φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ερυθρομυκίνη, πιθανόν να αναστείλουν το μεταβολισμό της τραμαδόλης (N-απομεθυλίωση) πιθανόν δε και το μεταβολισμό του ενεργού O-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη. Η κλινική σημασία τέτοιων αλληλεπιδράσεων δεν έχει μελετηθεί.
- Φάρμακα που μειώνουν τον ουδό πρόκλησης σπασμών, όπως βουπροπιόνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και νευροληπτικά : κατά τη συγχορήγηση με τραμαδόλη μπορεί να αυξάνεται ο κίνδυνος σπασμών.

- Σε περιορισμένο αριθμό μελετών η προ- ή η μετεγχειρητική χορήγηση του αντιεμετικού ανταγωνιστή των 5HT₃ υποδοχέων ονδανσετρόνη, οδήγησε σε αύξηση της χορηγούμενης τραμαδόλης σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του VIBRALIS κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Από το δεύτερο τρίμηνο, προσεκτική χρήση είναι δυνατή, επιλεκτικά.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον άνθρωπο, ώστε να αξιολογηθεί η δυσπλαστική δράση της τραμαδόλης όταν αυτή χορηγείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση, αλλά σε υψηλές δόσεις εμφανίστηκε εμβυτοξικότητα λόγω τοξικότητας στη μητέρα (δείτε 5.3 Προκλινικά στοιχεία).

Όπως άλλα οπιοειδή αναλγητικά:

Κατά το πρώτο τρίμηνο, χρόνια χρήση τραμαδόλης πιθανά να επάγει-οποιαδήποτε δόση-σύνδρομο στέρησης στο νεογέννητο. Κατά το τέλος της κύησης, υψηλές δόσεις-ακόμη και για σύντομη θεραπεία-πιθανά να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο νεογέννητο.

Γαλουχία

Περίπου 0,1% της δόσης που έλαβε η μητέρα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σποραδική χρήση φαίνεται να είναι ασφαλής για το νεογέννητο. Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση για πολλές ημέρες, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Εάν μετά τον τοκετό είναι απαραίτητη μακρόχρονη χορήγηση, ο θηλασμός αντενδείκνυται (δείτε 4.3 Αντενδείξεις)

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τραμαδόλη ίσως προκαλέσει υπνηλία. Αλκοόλ και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία καταστέλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, ίσως αυξήσουν αυτή τη δράση. Εάν ο ασθενής αισθανθεί υπνηλία, δεν πρέπει να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία και ζάλη, οι οποίες εμφανίζονται σε πάνω από 10% των ασθενών.

Καρδιαγγειακές διαταραχές:

Ασυνήθεις ($\geq 1/1000$, $<1/100$): δράσεις επί του καρδιαγγειακού (αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση ή καρδιαγγειακή κατέρριψη). Αυτές οι ανεπιθύμητες

ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν ειδικά επί ενδοφλέβιας χορήγησης και σε ασθενείς σε κατάσταση stress.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): βραδυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$): ζάλη

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): κεφαλαλγία, υπνηλία.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): αλλαγές της όρεξης, παραισθησία, τρόμος, καταστολή του αναπνευστικού, επιληπτοειδείς σπασμοί, ασυνείδητες μυϊκές συσπάσεις, απώλεια συγχρονισμού, συγκοπή.

Εάν υπερβαίνονται κατά πολύ οι συνιστώμενες δόσεις και άλλα κεντρικά κατασταλτικά χορηγούνται ταυτόχρονα, μπορεί να παρατηρηθεί καταστολή του αναπνευστικού.

Επιληπτοειδείς σπασμοί μπορεί να επέλθουν κυρίως μετά από χρήση υψηλών δόσεων tramadol ή μετά από ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών (δείτε παρ. 4.4 και 4.5).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): ψευδαισθήσεις, σύγχυση, διαταραχή του ύπνου, άγχος και εφιάλτες. Ψυχικές διαταραχές μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση του VIBRALIS οι οποίες μπορεί να διαφέρουν στο είδος ή την ένταση (ανάλογα με την προσωπικότητα του ασθενούς και τη διάρκεια της αγωγής). Αυτές περιλαμβάνουν αλλαγές της διάθεσης (κυρίως ευφορία, περιστασιακά δυσφορία), αλλαγές στη δραστηριότητα (συνήθως μείωση, περιστασιακά αύξηση) και αλλαγές της ερωτικής και αισθητικής ικανότητας (π.χ. αλλαγή συμπεριφοράς κατά τη λήψη αποφάσεων, διαταραχές της αντίληψης).

Εξάρτηση μπορεί να επέλθει.

Διαταραχές των οφθαλμών:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): θολή όραση

Αναπνευστικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): δύσπνοια.

Επιδείνωση άσθματος έχει αναφερθεί, πάντως δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την τραμαδόλη.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$): ναυτία.

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία.

Ασυνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): ερυγές, γαστρική δυσανεξία (π.χ. επιγάστρια πίεση, τυμπανισμός), διάρροια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου:

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): εφίδρωση.

Ασυνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): δερματικές εκδηλώσεις (π.χ., κνησμός, ερύθημα, έξαψη).

Μυοσκελετικές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): κινητική αδυναμία.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Σε μερικές περιπτώσεις αύξηση των ηπατικών ενζύμων έχει αναφερθεί σε σχέση με τη χρονική περίοδο χρήσης της τραμαδόλης.

Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και του ουροποιητικού:

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): διαταραχές της ούρησης (δυσκολία κένωσης της κύστης, δυσουρία και κατακράτηση ούρων).

Γενικές διαταραχές:

Συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$): κόπωση.

Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ., δύσπνοια, βρογχόσπασμος, συριγμός, αγγειονευρωτικό οίδημα, οίδημα του δέρματος) και αναφυλαξία. Σύνδρομο στέρησης παρόμοιο με το σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή, όπως: ευερεθιστότητα, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και γαστρεντερικά συμπτώματα. Άλλα συμπτώματα τα οποία έχουν σπάνια παρατηρηθεί κατά την απόσυρση της τραμαδόλης είναι: προσβολές πανικού, σοβαρό άγχος, ψευδαισθήσεις, εμβοή ώτων και ασυνήθιστα συμπτώματα.

4.9 Υπερδοσολογία

Παρόμοια με άλλα οπιοειδή αναλγητικά τα τυπικά συμπτώματα υπερδοσολογίας της τραμαδόλης είναι μύση, έμετος, καρδιαγγειακή κάμψη, καταστολή και κώμα, σπασμοί και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.

Υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται: οι αεροφόροι οδοί πρέπει να διατηρούνται ανοιχτές και να υποστηρίζεται η καρδιαγγειακή λειτουργία. Σε περίπτωση καταστολής του αναπνευστικού κέντρου η ναλοξόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάνηψη. Οι σπασμοί μπορεί να ελεγχθούν με διαζεπάμη.

Η τραμαδόλη ελάχιστα απομακρύνεται από τον ορό μέσω αιμοδιύλισης ή αιμοδιήθησης. διυλίζεται ελάχιστα. Για το λόγο αυτό, δεν επαρκεί μόνο αιμοδιύλιση ή αιμοδιήθηση για την αντιμετώπιση οξείας δηλητηρίασης από τραμαδόλη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αναλγητικό, κωδικός ATC: N02AX02

Η τραμαδόλη είναι ένα κεντρικώς δρών αναλγητικό. Είναι μη εκλεκτικός αμιγής αγωνιστής των μ , δ , και κ οπιοειδών υποδοχέων με υψηλότερη συγγένεια για τους μ υποδοχείς. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι συνεισφέρουν στο αναλγητικό της αποτέλεσμα είναι η αναστολή της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης καθώς και η αύξηση της απελευθέρωσης σεροτονίνης.

Η τραμαδόλη εμφανίζει αντιβηχική δράση. Σε αντίθεση με τη μορφίνη, αναλγητικές δόσεις και ευρύ φάσμα δόσεων της τραμαδόλης δεν καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο. Η τραμαδόλη δεν επηρεάζει την κινητικότητα του εντέρου και οι δράσεις της στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι ήπιες. Η φαρμακολογική ισχύς της τραμαδόλης είναι από 1/10-1/6 της ισχύος της μορφίνης.

Η αποτελεσματικότητα του VIBRALIS στο νευροπαθητικό πόνο έχει δειχθεί σε ασθενείς πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Απορρόφηση: Η τραμαδόλη απορροφάται σχεδόν εξ ολοκλήρου μετά από του στόματος χορήγηση και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται σε Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη, η οποία έχει δειχθεί σε τρωκτικά ότι διαθέτει αναλγητική δράση. Η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης είναι 6 ώρες.

Η ημιπερίοδος ζωής αυξάνει, πάντως, σε 9 ώρες με τις κάψουλες του VIBRALIS λόγω του παρατεταμένου χρόνου απορρόφησης.

Όταν ένα και μόνο καψάκιο των 200mg του VIBRALIS χορηγήθηκε σε ασθενείς σε κατάσταση μη σίτισης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) που επιτεύχθηκε ήταν 299,59ng/mL (διάστημα 240-300ng/mL). Ο διάμεσος T_{max} ο σχετικός με αυτό ήταν 9,50 ώρες (9-12 ώρες). Μετά από προσαρμογή της δόσης, η αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης όπως αυτή εκδηλώθηκε με ένα καψάκιο VIBRALIS 200mg ήταν πλήρης, σε σχέση με 50mg τραμαδόλης άμεσης αποδέσμευσης. Παρουσία τροφής, η διαθεσιμότητα και οι ιδιότητες των καψουλών ελεγχόμενης αποδέσμευσης του VIBRALIS διατηρήθηκαν, χωρίς ενδείξεις μείωσης της αποτελεσματικότητας της δόσης.

Επιπλέον, μία μελέτη στη σταθεροποιημένη κατάσταση έδειξε ότι το καψάκιο 200mg του VIBRALIS διαθέτει εκτενή συστηματική ομοιογένεια η οποία αντιστοιχεί σε αυτήν ενός άμεσα απορροφούμενου σκευάσματος (κάψουλες άμεσης αποδέσμευσης 50mg). Η διασπορά των αποτελεσμάτων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη δεν διέφερε από εκείνη της ομάδας αναφοράς.

- Κατανομή: Η τραμαδόλη έχει υψηλή τάση κατανομής στους ιστούς με φαινόμενο όγκο κατανομής 203 ± 40 λίτρα μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές. Η πρωτεϊνική σύνδεση περιορίζεται στο 20%.

- Βιομετατροπή: Στους ανθρώπους, η τραμαδόλη μεταβολίζεται κυρίως με N- και O-απομεθυλίωση και με σύζευξη των O-απομεθυλιωμένων παραγώγων με γλυκουρονικό οξύ. Μόνο η O-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη είναι φαρμακολογικά δραστική. Υπάρχουν σημαντικές ποσοτικές διακυμάνσεις μεταξύ ατόμων όσον αφορά τους άλλους μεταβολίτες της τραμαδόλης. Μέχρι σήμερα, έντεκα μεταβολίτες έχουν προσδιορισθεί στα ούρα. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η O-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη είναι από 2 έως 4 φορές ισχυρότερη της μητρικής ένωσης. Η ημιπερίοδος αποβολής $t_{1/2}$ του μεταβολίτη (6 υγιείς εθελοντές) είναι 7,9 ώρες (κυμαίνεται μεταξύ 5,4 και 9,6 ωρών) και είναι παρόμοια με εκείνη της τραμαδόλης.

Η αναστολή ενός ή αμφοτέρων των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, των CYP3A4 και CYP2D6 που ευθύνονται για τη βιομετατροπή της τραμαδόλης, μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωση πλάσματος της τραμαδόλης ή του δραστικού μεταβολίτη της. Οι κλινικές συνέπειες οποιασδήποτε εξ αυτών των αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστές.

-Αποβολή: Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της, σχεδόν ολοκληρωτικά, αποβάλλονται μέσω των νεφρών. Η συνολική αποβολή στα ούρα αποτελεί το 90% της ραδιενέργειας της από του στόματος χορηγούμενης δόσης επισημασμένης τραμαδόλης. Σε περιπτώσεις ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας η ημιπερίοδος ζωής της τραμαδόλης μπορεί ελαφρά να παραταθεί. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ημιπερίοδοι ζωής της τάξης των $13,3 \pm 4,9$ ωρών

(τραμαδόλη) και $18,5 \pm 9,4$ ωρών (Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη) και σε ακραίες περιπτώσεις 22,3 και 36 ωρών αντίστοιχα, έχουν προσδιοριστεί.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $< 5 \text{ mL/min}$) οι αντίστοιχες τιμές ήταν $11 \pm 3,2$ ώρες (tramadol) και $16,9 \pm 3$ ώρες (Ο-απομεθυλιωμένο tramadol) και σε ακραίες περιπτώσεις 19,5 και 43,2 ώρες, αντίστοιχα.

- Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα:

Η τραμαδόλη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική εντός των θεραπευτικών δόσεων. Μία μελέτη άπαξ δόσης-αναλογικότητας επιβεβαίωσε τη γραμμική φαρμακοκινητική απόκριση (σε σχέση με την τραμαδόλη και την Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη) μετά τη χορήγηση καψουλών 100mg, 150mg και 200mg.

Η σχέση μεταξύ συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό και του αναλγητικού αποτελέσματος είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ εμφανίζει σημαντικές διακυμάνσεις σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Συγκεντρώσεις 100-300ng/mL είναι φαρμακολογικά δραστικές.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία δεν υποδεικνύουν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο βασιζόμενα σε τυποποιημένες φαρμακολογικές μελέτες για την ασφάλεια, επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας, γενotoξικότητα ή καρκινογόνο δυναμικό. Μελέτες της τραμαδόλης σε ποντικούς και κουνέλια δεν έδειξαν τερατογόνο δράση. Πάντως, εμβρυotoξικότητα εμφανίστηκε με τη μορφή όψιμης ασβεστοποίησης. Γονιμότητα, αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη του εμβρύου δεν επηρεάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψάκιου:

Cellulose, microcrystalline

Sucrose monostearate

Hypromellose

Talc

Polysorbate 80

Polyacrylate

Simethicone

Magnesium stearate

Κέλυφος του καψάκιου:

Indigo carmine (E132)

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 25°C .

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10, 28 και 100 καψάκια σκληρά σε blister (PVC/Aluminium).

Δεν κυκλοφορούν απαραίτητα όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την απόρριψη

Δεν απαιτούνται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Meditrina Ε.Π.Ε. Φαρμακευτική Εταιρεία

Ηρακλείτου 117, 15238 Χαλάνδρι, Αθήνα

TEL : +30 210 6726260

FAX : +30 210 6726160

e-mail: info@meditrina.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ