REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CLORHIDRAT DE TRAMADOL BIOEEL 50 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un comprimat conţine clorhidrat de tramadol 50 mg.
Excipient cu efect cunoscut : lactoză monohidrat 165,0 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate
Comprimate de formă cilindrică, cu diametrul 9 mm, cu suprafață plată și margini întregi, de culoare albă, sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tramadolul este indicat pentru tratamentul durerilor de intensitate moderată – severă, acute şi cronice.

4.2 Doze şi mod de administrare

Adulţi şi copii peste 12 ani: doza uzuală este de 100 mg (2 comprimate) de 2 ori pe zi, dimineaţa şi seara. La nevoie doza poate fi crescută, fără a depăşi 400 mg (8 comprimate)/zi.
Comprimatele se administrează cu suficient lichid, indiferent de aportul concomitent de alimente. Doza de tramadol trebuie individualizată în funcţie de severitatea durerii şi de răspunsul terapeutic. Se recomandă administrarea dozei minime eficace.

Obiectivele de tratament și întreruperea tratamentului
Înainte de a inița tratamentul cu Clorhidrat de tramadol BIOEEL, trebuie stabilită împreună cu pacientul o schemă de tratament, incluzând durata tratamentului și obiectivele tratamentului și un plan pentru întreruperea tratamentului, în conformitate cu recomandările privind tratamentul durerii. În timpul tratamentului, trebuie să existe o comunicare frecventă între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele dacă este necesar. În cazul în care pacientul nu mai are nevoie de tratament cu tramadol, se poate recomanda scăderea treptată a dozei pentru a preveni simptomele de sevraj. În absența controlului adecvat al durerii, trebuie avută în vedere posibilitatea hiperalgeziei, toleranței și evoluției bolii subiacente (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicaţii

-Hipersensibilitate la tramadol sau la oricare din excipienţii medicamentului;
-Intoxicaţie acută cu alte deprimante ale sistemului nervos central (alcool, hipnotice, alte analgezice sau medicamente psihotrope);
-Sindrom de abstinenţă la opioide;
-Tulburări ale stării de conştienţă de cauză necunoscută;
-Insuficienţă respiratorie severă sau deprimare a centrului respirator;
-Tratament concomitent sau recent (mai puţin de 14 zile) cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO);
-Epilepsie necontrolată medicamentos;
-Femei care alăptează;
-Insuficienţă hepatică severă;
-Administrarea concomitentă de buprenorfină, nalbufină, pentazocină; -Copii sub 12 ani.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Metabolizarea prin CYP2D6
Tramadolul este metabolizat de enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, este posibil să nu se obțină un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7 % din populația caucaziană poate avea acest deficit. În schimb, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există riscul de apariție a toxicității induse de opioide, chiar și la dozele prescrise uzual. Simptomele generale ale toxicității induse de opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, micșorarea pupilelor, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Africană/etiopiană	29 %
Afro-americană	3,4 % - 6,5 %
Asiatică	1,2 % - 2 %
Caucaziană	3,6 % - 6,5 %
Greacă	6,0 %
Ungară	1,9 %
Nord-europeană	1 % - 2 %

Utilizarea post-operatorie la copii
În literatura de specialitate publicată au existat raportări despre faptul că administrarea post-operatorie a tramadolului la copii, după efectuarea unei tonsilectomii și/sau a unei adenoidectomii pentru tratarea sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol. Atunci când tramadolul se administrează la copii pentru ameliorarea durerii post-operatorii, trebuie dat dovadă de o prudență deosebită, asociată cu o monitorizare strictă pentru depistarea simptomelor de toxicitate indusă de opioide, inclusiv a deprimării respiratorii.

Copii cu funcția respiratorie compromisă
Utilizarea tramadolului nu este recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul copiilor cu tulburări neuromusculare, cu afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, cu infecții pulmonare sau ale tractului respirator superior, cu politraumatisme sau care au fost supuși unor proceduri chirurgicale ample.

Se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică, **în special după utilizarea de lungă durată**.

Când pacientul nu mai necesită terapia cu tramadol, poate fi recomandabil să se micșoreze treptat doza pentru a se preveni simptomele de sevraj.

Toleranță și tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)
După administrări repetate de opioide cum sunt Clorhidrat de tramadol BIOEEL pot să aparătoleranță și dependență fizică și psihologică, precum și tulburare asociată consumului de opioide (TCO). Utilizarea repetată de Clorhidrat de tramadol BIOEEL poate duce la tulburare asociată consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai mare de tratament cu opioide pot crește riscul de dezvoltare a TCO. Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare deliberată a Clorhidrat de tramadol BIOEEL poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (incluzând tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).
Înainte de a inița tratamentul cu Clorhidrat de tramadol BIOEEL și în timpul tratamentului, trebuie stabilite împreună cu pacientul obiectivele tratamentului și un plan de întrerupere (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.
Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele de comportament de căutare a substanței (de exemplu, solicitări prea timpurii de reaprovizionare). Aceasta include analiza medicamentelor administrate concomitent de tip opioide și medicamentelor psiho-active (cum sunt benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui medic specialist în tratarea dependenței.

Tulburări respiratorii în timpul somnului
Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASCn) și hipoxemie nocturnă. Utilizarea de opioide crește riscul de ASCn într-o manieră care depinde de doză. La pacienții care prezintă ASCn se va lua în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Insuficiență suprarenală
Analgezicele opioide pot provoca ocazional insuficiență suprarenală reversibilă, care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele de insuficiență suprarenală acută sau cronică pot include, de exemplu, durere abdominală severă, greață și vărsături, hipotensiune arterială, fatigabilitate extremă, scădere a apetitului alimentar și scădere în greutate.

La pacienţii cu antecedente de dependenţă medicamentoasă se recomandă administrarea tramadolului pe termen scurt şi sub strictă supraveghere medicală.
Pentru tratamentul durerilor cronice pe termen lung, se recomandă prudenţă, eventual întreruperea periodică a administrării tramadolului şi utilizarea altor analgezice.
Se recomandă prudenţă la bolnavii cu antecedente de convulsii şi la pacienţii cu epilepsie controlată medicamentos la care medicamentul nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar. Tramadolul poate creşte riscul convulsiilor la doze mai mari decât cele recomandate (400 mg/zi) şi la bolnavii trataţi concomitent cu alte medicamente care scad pragul convulsivant (vezi 4.5.).
Se recomandă prudenţă la bolnavii cu dureri abdominale acute nediagnosticate (poate înlătura simptome esenţiale pentru diagnostic.
Hipertensiunea intracraniană şi traumatismele craniene impun multă prudenţă, deoarece tramadolul poate masca anumite simptome importante pentru diagnostic şi aprecierea evoluţiei clinice.
Nu a fost stabilită siguranţa la copiii sub 12 ani (vezi 4.3.).
La pacienţii vârstnici (sub 75 ani) cu funcţie hepatică şi renală normale nu este necesară reducerea dozei. La vârstnicii peste 75 de ani timpul de înjumătăţire poate fi crescut, de aceea se recomandă spaţierea dozelor.
Nu se recomandă administrarea tramadolului la bolnavii cu insuficienţă hepatică sau renală severă. La pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică moderată se recomandă prelungirea intervalului dintre administrări.

Deoarece medicamentul conţine lactoză, administrarea nu este recomandată la pacienţii cu intoleranţă ereditară la galactoză, deficienţă de lactază Lapp sau malabsorbţie de glucoză-galactoză.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Utilizarea concomitentă a Clorhidrat de tramadol BIOEEL împreună cu gabapentinoide (gabapentină și pregabalin) poate duce la detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces.
Administrarea concomitentă cu inhibitori de monoamioxidază (IMAO) este contraindicată (creşte riscul sindromului serotoninergic).
Asocierea cu hipnotice, sedative, anxiolitice, alte opioide analgezice sau antitusive şi antihistaminice H1 sedative, neuroleptice, antihipertensive cu acţiune centrală, talidomidă, baclofen, creşte riscul deprimării sistemului nervos central.
Administrarea concomitentă cu opioizi agonişti-antagonişti (buprenorfină, nalbufină, pentazocină) este contraindicată, deoarece acestea scad efectul analgezic al tramadolului.
Carbamazepina şi alţi inductori enzimatici cresc viteza de metabolizare a tramadolului, diminuând astfel intensitatea şi durata efectului analgezic.
Asocierea cu medicamente care scad pragul convulsivant (neuroleptice, antidepresive, alte analgezice cu acţiune centrală, anestezice locale) creşte riscul convulsiilor.
Studiile farmacocinetice au evidenţiat că în cazul administrării concomitente sau anterioare de cimetidină (inhibitor enzimatic) nu determină interacţiuni semnificative clinic.
Ketoconazolul şi eritromicina (inhibitori ai CYP3A4), pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilarea), probabil şi a metabolitului activ (o-desmetiltramadolului). Nu a fost stabilită importanţa clinică a acestor interacţiuni.
Pe perioada tratamentului cu tramadol nu se recomandă consumul băuturilor alcoolice, deoarece alcoolul etilic potenţează efectul sedativ al opioidelor.

4.6 Fertlitatea, sarcina şi alăptarea

Tramadolul traversează bariera placentară. Deoarece nu există date cu privire la siguranţa folosirii tramadolului la femeile gravide, se recomandă evitarea administrării acestuia în perioada sarcinii. Aproximativ 0,1% din doza de tramadol administrată mamei se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, pentru doza orală maternă zilnică de până la 400 mg, această valoare corespunde cu cantitatea medie de 3% din doza ajustată în funcție de greutatea maternă de tramadol ingerat de nou-născuții alăptați. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, întreruperea alăptării nu este necesară în cazul unei singure doze de tramadol.. Deoarece nu se ştie ce efecte are la sugar, este contraindicată administrarea la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Datorită scăderii reactivităţii reflexe, se recomandă evitarea administrării medicamentului la conducătorii de vehicule sau la cei care folosesc utilaje complexe.

4.8 Reacţii adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse (incidenţă peste 10%) semnalate în timpul tratamentului cu tramadol au fost greaţa şi ameţelile.
Ocazional (1-10%) pot să apară vărsături, constipaţie, transpiraţii, uscăciunea gurii, cefalee, stare confuzivă.
În cazuri rare (sub 1%) au fost semnalate reacţii adverse la nivelul aparatului cardiovascular: palpitaţii, tahicardie, hipotensiune arterială ortostatică. Au mai fost semnalate eructaţii, meteorism, manifestări cutanate (prurit, rash, urticarie).

În cazuri foarte rare (sub 0,1%) au fost observate slăbiciune musculară, modificări ale apetitului şi tulburări de micţiune. În cazuri foarte rare pot să apară reacţii adverse psihice, variabile ca intensitate şi natură (depinzând de sensibilitatea pacientului şi de durata tratamentului). Acestea tulburări includ schimbări ale stării de dispoziţie (de obicei euforie, ocazional disforie), ale funcţiei cognitive şi senzoriale (de ex. capacitatea de a lua decizii, tulburări de percepţie). În foarte rare cazuri au fost semnalate reacţii alergice (ex. dispnee, bronhospasm, wheesing, edem angioneurotic şi şoc anafilactic).
Foarte rar au fost raportate convulsii epileptiforme. Acestea apar în principal după administrarea unor doze mari de tramadol sau în cazul asocierii tramadolului cu medicamente care pot reduce pragul convulsivant sau care induc convulsii (de ex. antidepresive sau antipsihotice). În foarte rare cazuri au fost raportate creşteri ale tensiunii arteriale şi bradicardie.

De asemenea s-au raportat cazuri de agravare a astmului bronşic, dar nu s-a putut stabili o relaţie cauzală între acest fenomen şi administrarea tramadolului.
A fost deasemenea raportată deprimarea respiraţiei mai ales la doze excesive şi dacă se administrează concomitent alte substante care deprimă sistemul nervos central.

Cu frecvență necunoscută: Sughiț

Dependență de medicament
Utilizarea repetată a Clorhidrat de tramadol BIOEEL poate duce la dependență de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependență de medicament poate varia, în funcție de factorii de risc individuali, dozaj și durata tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor
Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 Bucuresti
011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semnele de supradozaj sunt: mioză, vărsături, hipotensiune arterială, deprimarea respiraţiei până la stop respirator, convulsii, comă.
În caz de supradozaj se recomandă instituirea măsurilor de urgenţă pentru susţinerea funcţiilor vitale.
Hemodializa nu este eficace.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte opioide, codul ATC: N02AX02
Tramadolul este un analgezic opioid cu acţiune centrală. Acţionează ca agonist neselectiv al receptorilor opioizi , şi , având o afinitate mai mare pentru receptorii . Alt mecanism de actiune care contribuie la efectul analgezic este inhibarea recaptării noradrenalinei şi serotoninei.

Tramadolul are şi acţiune antitusivă prin mecanism central. Dozele uzuale de tramadol nu deprimă respiraţia, spre deosebire de morfină; deasemenea nu afectează motilitatea

gastrointestinală iar riscul dependenţei este mic. Efectele asupra sistemului cardiovascular sunt nesemnificative. Potenţa tramadolului este de 1/10-1/6 faţă de cea a morfinei.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţia tramadolului după administrarea orală este independentă de aportul concomitent de alimente. După administrarea orală metabolizarea tramadolului la primul pasaj hepatic este de maxim 30%.
Tramadolul se distribuie bine în ţesuturi. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 20%.

Tramadolul traversează bariera hematoencefalică şi placentară. Se excretă în cantitate mică în laptele matern.
Tramadolul este metabolizat la nivel hepatic. Unul dintre metaboliţi este activ biologic.
Timpul mediu de înjumătăţire este de aproximativ 6 ore. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatic este prelungit la pacienţii cu insuficienţă renală.

Tramadolul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi aproape în totalitate pe cale renală.
Relaţia dintre concentraţia plasmatică şi efectul analgezic este dependentă de doză, dar există o variabilitate individuală.
Inhibarea uneia sau ambelor tipuri de izoenzime CYP3A4 și CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului sau a metabolitului său activ.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Dozele orale tolerate la șobolan şi câine au fost de 20 mg/kg şi respectiv 10 mg/kg iar doza intrarectală tolerată la câine a fost de 20 mg/kg.
După administrarea unor doze mult mai mari decât cele terapeutice au apărut modificări la nivelul sistemului nervos central (agitaţie, salivaţie, convulsii) şi scădere în greutate. Studii *in vivo* nu au evidenţiat efecte mutagene.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6. 1 Lista excipienţilor

Lactoză monohidrat,
celuloză microcristalină,
amidonglicolat de sodiu tip A,
dioxid de siliciu coloidal,
stearat de magneziu, talc.

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25ºC, în ambalajul original.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

S.C. BIOEEL MANUFACTURING S.R.L.
Str. Bega nr. 5D, Târgu Mureş, Judeţul Mureş, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

12837/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro .