

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRAMADOL 50 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține clorhidrat de tramadol 50 mg.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele cu corp de culoare albă, cap de culoare albastră și conțin o pulbere albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerilor acute sau cronice, de intensitate moderată până la severă, de exemplu: durerea post-traumatică (răni, fracturi), nevralgii severe, durerea neoplazică, asociată infarctului miocardic sau intervențiilor diagnostice sau terapeutice.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și de sensibilitatea fiecărui pacient. Doza individuală corectă este cea care calmează durerea pentru 12 ore, fără a determina reacții adverse sau cu reacții adverse în limita tolerabilității.

Tramadol nu trebuie administrat, în nicio circumstanță, mai mult timp decât este absolut necesar.

Dacă este necesară administrarea de doze repetate de tramadol sau tratament de lungă durată, datorită naturii și severității bolii, se recomandă precauție și monitorizare atentă, regulată (dacă este posibil, cu pauze de tratament), pentru a stabili dacă este necesară continuarea tratamentului.

În general, trebuie aleasă cea mai mică doză analgezică eficace. Nu trebuie depășită doza zilnică de 400 mg clorhidrat de tramadol, cu excepția unor condiții clinice speciale.

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:

Pentru adulți și copii peste 12 ani, doza recomandată este de 50 mg clorhidrat de tramadol (1 capsulă Tramadol). Capsula trebuie administrată cu o cantitate suficientă de lichid. Dacă răspunsul terapeutic nu este satisfăcător, poate fi administrată încă o doză similară la interval de 30-60 minute.

Dozele pot fi administrate la interval de 4-6 ore.

La adulți doza zilnică administrată nu trebuie să depășească 400 mg clorhidrat de tramadol (8 capsule Tramadol).

### Pacienții vârstnici

De obicei ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu vârsta până la 75 ani, fără manifestare clinică de insuficiență hepatică sau renală. La pacienții vârstnici peste 75 de ani eliminarea poate fi prelungită. Prin urmare, dacă este necesar, intervalul de dozare trebuie corelat în funcție de necesitățile pacientului.

### Copii cu vârsta mai mică de 12 ani:

Tramadol nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

### Insuficiența renală / dializă și insuficiența hepatică:

La pacienții cu insuficiență renală și / sau insuficiență hepatică eliminarea tramadol este întârziată. La acești pacienți prelungirea intervalelor de dozare trebuie să fie analizată cu atenție în funcție de necesitățile pacientului.

### Mod de administrare

Capsula va fi înghițită cu o cantitate suficientă de apă.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă și la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1..

Intoxicație acută cu alcool, hipnotice, analgezice, opioizi și medicamente psihotrope.

Pacienți care iau IMAO sau care au luat asemenea medicamente în ultimele 14 zile.

Epilepsie necontrolată terapeutic.

Copii cu vârsta mai mică de 12 ani.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tramadol poate fi utilizat la pacienții cu hipersensibilitate crescută la opioide, dar cu deosebită precauție. Administrarea tramadolului la pacienții cu potențial de dezvoltare a dependenței de substanțe psihotrope (etilism, dependență de medicamente sau droguri) trebuie evitată.

Pacienții cu convulsii de etiologie cerebrală trebuie să fie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și încă o perioadă după întreruperea acestuia.

Tramadolul nu este recomandat pentru a fi utilizat în tratamentul de substituție al pacienților cu dependență de opioide.

La pacienții cu afectare renală (clearance al creatininei sub 30 ml/min), timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, de aceea se recomandă administrarea dozelor la intervale de timp duble, cel puțin la începutul perioadei de tratament.

La pacienții cu afectare hepatică, concentrațiile plasmatice ale medicamentului și timpul de înjumătățire prin eliminare sunt crescute datorită clearance-ului hepatic scăzut. De aceea se recomandă utilizarea unor doze mai mici sau să se prelungească intervalul de timp dintre administrări.

Tramadolul poate fi utilizat cu precauție la pacienții cu hipertensiune intracraniană (de exemplu în urma traumatismelor craniene) sau cu boli pulmonare severe.

## **4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni**

Tramadolul nu trebuie utilizat concomitent cu IMAO.

Tramadol poate induce convulsii și crește potențialul de a induce convulsii pentru inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotonin-norepinefrinei (IRSN), antidepressivelor triciclice, antipsihoticelor și a altor medicamente cu potențial de scădea pragul convulsivant (bupropionă, mirtazapină, tetrahydrocannabinol).

Co-administrarea de tramadol și medicamente serotoninerge, precum ISRS, IRSN și inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) (vezi și pct. 4.3), antidepressivele triciclice și mirtazapina, pot cauza toxicitate serotoninică.

Sindromul serotoninergic poate fi caracterizat de una sau mai multe dintre următoarele manifestări:

- clonie spontană,
- clonus ocular indus de agitație sau diaforeză,
- tremor sau hiperreflexivitate,
- hipertonie și temperatură a corpului > 30°C induse sau clonus ocular.

Oprirea administrării medicamentelor serotoninerge ameliorează de obicei rapid simptomatologia. Tratamentul va fi ales în funcție de intensitatea și tipul manifestărilor.

Interacțiunile cu potențial letal afectează sistemul nervos central (SNC) precum și funcția cardio-respiratorie și au fost observate la pacienții tratați cu IMAO cu mai puțin de 14 zile înaintea administrării petidinei opioide. Același tip de interacțiuni nu pot fi excluse și la administrarea de Tramadol.

Administrarea concomitentă de Tramadol cu alte medicamente care acționează asupra sistemului nervos poate potența acțiunea acestora asupra SNC.

Datele farmacocinetice existente nu au anticipat apariția unor interacțiuni clinic relevante la co-administrarea sau administrarea consecutivă a tramadol și cimetidină.

Administrarea concomitentă sau consecutivă cu carbamazepină poate reduce sau scurta efectul analgezic. Combinația tramadol cu o mixtură de agoniști-antagoniști (buprenorfină, nalbufină, pentazocin) nu este recomandată deoarece există posibilitatea teoretică ca efectul analgezic al unui agonist pur să scadă în aceste condiții.

Trebuie recomandată cu precauție combinația tramadol cu unii derivați cumarinici (warfarină) deoarece sunt raportate cazuri de creștere a INR-ului cu sângerări și echimoze.

Într-un număr limitat de studii, administrarea perioperatorie de antoemetic ondasetron (antagonist 5-HT<sub>3</sub>), a crescut necesarul de tramadol la pacienții cu dureri postoperatorii.

Alți inhibitori CYP3A4, precum ketoconazol sau eritromicină, pot inhiba metabolizarea tramadol (N-demetilare) și posibil pe cea a metabolitului activ (O-demetilare). Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei interacțiuni.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Profilul de siguranță al utilizării produsului în perioada de sarcină nu a fost investigat. Dozele mari pot avea efecte dăunătoare asupra fătului și nou-născutului. Gravidele pot utiliza acest medicament doar sub monitorizare medicală și doar în cazul în care este neapărat necesar, dacă beneficiul terapeutic matern depășește riscul potențial fetal.

Trebuie avut în vedere că, în perioada de alăptare, circa 0,1% din cantitatea de medicament este excretată în laptele matern. De obicei, nu trebuie întrerupt alăptatul dacă a fost utilizată o doză de tramadol.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Medicamentul afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, mai ales dacă este asociat cu consumul de etanol.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt greața și amețelile, ambele apărând la mai mult de 10% dintre pacienți.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000), foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<b>Aparate și sisteme</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări psihice</b>	<b>Rare</b>	- modificări de dispoziție (disforie) - modificări de activitate (creștere sau supresie) - modificări ale capacității senzoriale și cognitive (capacitate decizională, tulburări de percepție) - halucinații - confuzie - tulburări ale somnului - anxietate - coșmaruri - dependență
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<b>Foarte frecvente</b>	- vertij
	<b>Frecvente</b>	- cefalee - somnolență
	<b>Rare</b>	- modificarea apetitului - parestezii - tremurături - depresie respiratorie - convulsii epileptiforme - contracții musculare involuntare - coordonare anormală - sincopă
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	- hipoglicemie
<b>Tulburări oculare</b>	<b>Rare</b>	- vedere încețoșată
<b>Tulburări cardiace</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	- afectarea ritmicității cardiace: palpitații, tahicardie, stare de leșin, colaps cardiovascular
	<b>Rare</b>	- bradicardie - creșterea tensiunii arteriale
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<b>Rare</b>	- dispnee
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<b>Foarte frecvente</b>	- greață
	<b>Frecvente</b>	- vărsătură - constipție - xerostomie
	<b>Mai puțin frecvente</b>	- râgâială, diaree, discomfort gastric
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<b>Foarte rare</b>	- creșterea transaminazelor
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<b>Frecvente</b>	- transpirații
	<b>Rare</b>	- mâncărime, rash, flushing
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<b>Rare</b>	- scăderea forței musculare

<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<b>Rare</b>	- disurie și reducerea diurezei
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<b>Frecvente</b>	- fatigabilitate
	<b>Rare</b>	- reacții alergice (dispnee, bronchospasm, wheezing, edem angioneurotic, edem cutanat) - anafilaxie

Pot apare următoarele simptome de întrerupere, asemănătoare celor de întrerupere ale opiaceelor: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastrointestinale. Alte simptome, care au fost observate foarte rar în cazul întreruperii tratamentului cu tramadol, includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezii, tinitus și simptome neobișnuite ale sistemului nervos central.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Utilizarea unor doze ce depășesc cu mult valoarea celor recomandate poate să cauzeze următoarele semne ale intoxicației: tulburări ale stării de conștiență (de asemenea, comă), convulsii generalizate de etiologie cerebrală, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie, mioză sau midriază, deprimare a respirației.

În cazul intoxicației severe cu pierdere a stării de conștiență și respirații superficiale trebuie administrată naloxonă; în cazul producerii convulsiilor trebuie administrat diazepam intravenos.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* alcaloizi naturali din opiu, alte opioide, tramadolium, codul ATC: N02AX02  
Acțiunea analgezică a tramadolului se realizează pe 2 căi: prin inducerea unei stimulări slabe a sistemului central de inhibiție a durerii ca urmare a legării de receptorii opioizi de tip  $\mu$ , diminuând astfel senzația de durere, și prin intermediul sistemului monoaminergic descendent, producând creșterea inhibiției transmisiei durerii la nivel medular. Efectul analgezic este rezultatul sinergismului celor 2 acțiuni. Intensitatea efectului analgezic este comparabilă cu cea a petidinei sau codeinei și de 10 ori mai scăzută decât cea a morfinei.

Atunci când este administrat în doze terapeutice, tramadolul nu exercită, practic, nici un efect asupra sistemului cardiovascular (nu are efect deprimant, nu produce creșterea presiunii în artera pulmonară), nu produce spasmul musculaturii netede și nici eliberare de histamină, de aceea, reacțiile anafilactice sunt foarte rare. Efectele asupra respirației sunt minime și apar doar în cazul utilizării dozelor mari. Există, de asemenea, un potențial redus de apariție a toleranței și dependenței.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### *Absorbție*

După administrare orală, tramadolul este absorbit rapid și aproape complet la nivelul tractului gastro-intestinal. Biodisponibilitatea medie după administrarea orală este de aproximativ 75%. Ingestia concomitentă de alimente nu influențează în mod semnificativ viteza și proporția absorbției. Concentrația plasmatică de 100 mg/l (cea mai mică valoare la care se observă efect analgezic) este atinsă după aproximativ 0,7 ore și durează aproximativ 9 ore.

### *Distribuție*

Volumul aparent de distribuție, în urma administrării orale și intravenoase la voluntari tineri sănătoși au fost de 306 l și, respectiv, 203 l. Tramadolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 20%. Traversază placentă, realizând concentrații în sângele din cordonul ombilical de aproximativ 80% din valoarea celor atinse în sângele matern.

### *Metabolizare*

Aproximativ 85% din cantitatea absorbită de tramadol este metabolizată. Tramadolul este metabolizat prin N- și O-demetilare. Cu excepția metabolitului O-demetilat ( $M_1$ ), toți metaboliții sunt lipsiți de activitate farmacologică. Deși studiile efectuate la animale au indicat o afinitate pentru receptorii opioizi de tip  $\mu$  mai crescută a metabolitului  $M_1$  decât a tramadolului, studiile efectuate la voluntari tineri sănătoși nu au evidențiat efectul analgezic al acestuia.

### *Eliminare*

Tramadolul și metaboliții săi sunt eliminați în proporție de 90% pe cale renală și de 10% prin fecale. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 5-6 ore atât pentru tramadol cât și pentru metaboliții acestuia. Afectarea funcției renale reduce viteza și proporția eliminării, de aceea este recomandată reducerea dozelor administrate și prelungirea intervalului de timp dintre administrări la pacienții cu un clearance al creatininei sub 30 ml/min.

Metabolizarea tramadolului și a  $M_1$  este redusă la pacienții cu ciroză hepatică severă, de aceea se recomandă ajustarea dozelor ce trebuie administrate.

La pacienții cu vârste peste 75 ani, concentrațiile plasmatică maxime și timpul de înjumătățire prin eliminare sunt puțin crescute, de aceea se recomandă ajustarea dozelor.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

După administrare unică la animalele de laborator, s-a observat că tramadolul este o substanță relativ toxică. Valoarea  $DL_{50}$  este de aproximativ 200 mg/kg în urma administrării orale și de sub 100 mg/kg în urma administrării intravenoase. La șobolani și câini, administrările repetate orale și parenterale de tramadol nu au produs modificări atribuibile medicamentului. Scăderea greutății și efectele neurologice centrale (diminuarea activității de curățare, agitație, hipersalivație și convulsii) au fost observate doar în cazul utilizării unor doze ce depășeau cu mult nivelul celor utilizate în cadrul tratamentului.

Testele de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* nu au demonstrat posibila activitate mutagenă a tramadolului. Tramadolul nu a produs efect carcinogen la animalele de laborator. În plus, nu a fost evidențiat vreun efect asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Capsulă:

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu

Talc

Stearat de magneziu

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Capul capsulei

Învelișul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)

Indigo Carmin

Gelatină

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu sunt necesare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Krka, d.d., Novo mesto  
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10413/2017/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reautorizare, Decembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2017