

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tramag 50 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de tramadol 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu diametrul de 7 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerii de intensitate moderată până la severă are însoțește unele afecțiuni acute sau cronice (leziuni, infarct miocardic, tumori, nevralgia severă) sau care se datorează unor intervenții diagnostice sau terapeutice.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Adulți și copii peste 12 ani*

Doza recomandată este de 50 mg clorhidrat de tramadol (1 comprimat Tramag) de 1-2 ori pe zi.

La nevoie doza poate fi crescută fără a depăși doza de 400 mg clorhidrat de tramadol pe zi. Se recomandă administrarea dozei minime eficiente.

##### *Vârstnici*

În cazul durerii acute, datorită numărului mic de administrări, nu este necesară o ajustare a dozelor. În cazul durerii cronice, o ajustare a dozelor nu este necesară în mod obișnuit la pacienții cu vârsta până la 75 ani, fără insuficiență hepatică sau renală. La pacienții cu vârsta peste 75 ani, eliminarea poate fi prelungită.

De aceea, la acești pacienți se recomandă creșterea intervalelor dintre doze (la 9 ore).

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Tramag este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. În insuficiența hepatică ușoară-moderată dozele se scad la jumătate sau se crește intervalul dintre doze la 12 ore.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Tramag nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală atunci când clearance-ul creatininei este mai mic de 10 ml/min. Când clearance-ul creatininei este mai mic de 30 ml/min intervalul dintre doze se crește la 12 ore.

Dozele trebuie stabilite în funcție de intensitatea durerii și de răspunsul terapeutic.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Tramag la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Prin urmare, Tramag nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

### Mod de administrare

Administrare orală

## **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- intoxicatie acută cu alte deprimante ale sistemului nervos central (alcool etilic, hipnotice, alte analgezice, opioide sau medicamente psihotrope)
- insuficiența respiratorie severă
- insuficiența hepatică și renală severă
- copii cu vârsta sub 12 ani
- în epilepsia necontrolată terapeutic
- în timpul alăptării
- tulburări ale stării de conștiență de cauză necunoscută.
- tratament concomitent sau recent (mai puțin de 14 zile) cu inhibitori de monoaminooxidaza (IMAO).
- utilizarea în tratamentul sindromului de întrerupere la opioide.

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

Clorhidratul de tramadol poate fi utilizat doar după analiza raportului beneficiu/risc.

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.

La pacienții cu epilepsie controlată prin tratament sau la pacienții cu predispoziție la convulsii clorhidratul de tramadol trebuie administrat doar în caz de necesitate absolută.

Clorhidratul de tramadol nu trebuie utilizat ca un substituent în tratamentul de dezintoxicare la toxicomani. Clorhidratul de tramadol trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu tulburări ale centrului respirator sau tulburări ale funcției respiratorii, traumatism cranian, tulburări ale stării de conștiență de etiologie neprecizată, hipertensiune intracraniană.

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.

Nu este recomandat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu clorhidrat de tramadol.

Tramag nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală atunci când clearance-ul creatininei este mai mic de 10 ml/min. Când clearance-ul creatininei este mai mic de 30 ml/min intervalul dintre doze se crește la 12 ore.

#### 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.

Se recomandă prudență la bolnavii cu dureri abdominale acute nediate diagnosticate (poate înlătura simptome esențiale pentru diagnostic).

#### *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 reacțiilor adverse ale 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. Acești factori pot agrava simptomele toxicității induse de opioide.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea clorhidratului de tramadol este contraindicată la pacienții care primesc sau au primit recent (mai puțin de 14 zile) tratament cu inhibitori de monoaminooxidaza (IMAO).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente cu efect deprimant central la nivelul sistemului nervos central (SNC) inclusiv alcoolul etilic poate potența efectul deprimant asupra SNC al clorhidratului de tramadol.

Tramadolul poate potența efectul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressivelor triciclice, neurolepticelor și altor medicamente care reduc pragul de declanșare a convulsiilor; administrarea concomitentă cu acestea poate provoca convulsii.

Teoretic există posibilitatea ca clorhidratul de tramadol să interacționeze cu litiul deși nu există rapoarte în privința acestei posibile interacțiuni.

Administrarea carbamazepinei concomitent sau anterior administrării clorhidratului de tramadol determină scăderea concentrației plasmatice a tramadolului aceasta având drept consecință reducerea efectului analgezic și scurtarea duratei de acțiune a acestuia.

Asocierea concomitentă cu opioizi agoniști/antagoniști (de exemplu buprenorfina, nalbufina, pentazocina) și tramadol nu este recomandată, pentru că efectul analgezic al unui opioid agonist/antagonist poate fi teoretic redus în asemenea circumstanțe.

În cazuri izolate, s-a raportat sindrom serotoninergic care apare concomitent cu utilizarea terapeutică a tramadolului în asociere cu alte medicamente serotoninergice cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Semne ale sindromului serotoninergic pot fi, de exemplu, confuzia, agitația, febra, hipersudorația, ataxia, hiperreflexia, miocloniile și diareea. În general, întreruperea administrării medicamentelor serotoninergice este urmată de o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de natura și severitatea simptomelor.

Se recomandă precauție în timpul tratamentului concomitent cu tramadol și derivați cumarinici (de exemplu warfarina), datorită faptului că la unii pacienți s-au raportat creșteri ale INR și apariția de echimoze.

Alte medicamente despre care se știe că inhibă CYP3A4, cum ar fi ketoconazol și eritromicina, pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilare). Consecințele clinice ale acestei interacțiuni nu sunt cunoscute.

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

Clorhidratul de tramadol traversează bariera placentară. Datorită datelor insuficiente în privința siguranței administrarea clorhidratului de tramadol în sarcină este contraindicată.

##### **Alăptarea**

Aproximativ 0,1 % din doza de tramadol administrată mamei se excretă în laptele matern. În perioada postpartum imediată, pentru o doză zilnică de până la 400 mg administrată mamei pe cale orală, cantitatea medie corespunzătoare de tramadol ingerată de sugarii alăptați la sân este de 3 % din doza ajustată în funcție de greutatea mamei. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, nu este necesar să se întrerupă alăptarea în urma unei singure doze de tramadol.

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

Tramadolul influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea este necesară prudență în administrare.

#### **4.8 Reacții adverse**

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

Reacțiile adverse sunt prezentate conform frecvenței de apariție folosind convenția MedDRA:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ );

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ );  
Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ );  
Foarte rare ( $< 1/10000$ );  
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### *Tulburări cardiace*

**Mai puțin frecvente:** manifestări cardiovasculare (palpitații, tahicardie, hipotensiune ortostatică sau colaps cardiocirculator). Aceste reacții adverse pot să apară îndeosebi în cazul administrării intravenoase și la pacienții care sunt supuși unui stres fizic.

**Rare:** bradicardie, creșterea tensiunii arteriale.

#### *Tulburări ale sistemului nervos:*

**Foarte frecvente:** amețeli

**Frecvente:** cefalee,

**Rare:** modificări ale apetitului alimentar, parestezii, tremor, deprimare respiratorie, convulsii.

Poate să apară deprimare respiratorie, în cazul în care dozele recomandate sunt mult depășite și sunt administrate concomitent alte substanțe deprimante centrale (vezi pct. 4.5).

Convulsiile apar în special după administrarea de doze mari de tramadol sau după tratamentul asociat cu medicamente care pot să scadă pragul convulsivant (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *Tulburări psihice:*

**Rare:** halucinații, confuzie, tulburări de somn și coșmaruri.

Reacțiile adverse psihice care pot să apară după administrarea Tramag, sunt individualizate în funcție de intensitate și natura (în funcție de tipul de personalitate și durata tratamentului). Acestea includ modificări ale dispoziției (în general, euforie, ocazional disforie), modificări ale activității (în general, scăderea activității, ocazional, creștere) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu tulburări ale comportamentului decizional, tulburări de percepție).

Poate să apară dependența.

#### *Tulburări oculare*

**Rare:** vedere încețoșată

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

**Cu frecvență necunoscută:** sughit

S-a raportat agravarea astmului bronșic, deși nu s-a stabilit o relație cauzală.

#### *Tulburări gastro-intestinale:*

**Foarte frecvente:** greață

**Frecvente:** vărsături, constipație, uscăciunea gurii

**Mai puțin frecvente:** eructații; iritație gastro-intestinală (meteorism).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

**Frecvente:** hipersudorație

**Mai puțin frecvente:** reacții cutanate (de exemplu prurit, erupție cutanată, urticarie)

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

**Rare:** slăbiciune musculară

#### *Tulburări hepatobiliare*

În cazuri izolate, s-a raportat creșterea valorilor enzimelor hepatice concomitent cu utilizarea tramadolului.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

**Rare:** disurie (dificultăți la micțiune și retenție urinară).

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

**Rare:** reacții alergice (de exemplu dispnee, bronhospasm, wheezing, edem angioneurotic) și anafilactice; pot să apară simptome ale sindromului de întrerupere la opioide, cum sunt: agitație, anxietate, iritabilitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale.

#### 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj simptomele sunt similare cu cele ale altor analgezice care acționează central (opioide). Acestea includ: mioza, vărsături, colaps cardiovascular, tulburări ale stării de conștiență, comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator.

Tratament: măsurile generale de urgență au ca obiectiv menținerea funcției respiratorii și a celei circulatorii. Tramadolul este puțin dializabil. În funcție de modul administrării se urmărește eliminarea cât mai rapidă a substanței. În cazul apariției deprimării respiratorii antidotul utilizat este naloxona. În cazul apariției convulsiilor trebuie administrat diazepam.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alte opioide, codul ATC: N02AX02

Tramadolul este un analgezic opioid cu acțiune centrală. El este un agonist neselectiv pur al receptorilor opioizi  $\mu, \delta, \kappa$ , cu o afinitate crescută pentru receptorii  $\mu$ . Alte mecanisme care contribuie la efectul său analgezic sunt inhibarea captării neuronale a noradrenalinei și serotoninei.

### 5.2 Proprietăți farmacinetice

#### *Absorbția*

După administrarea orală, se absoarbe mai mult de 90% din tramadol. Biodisponibilitatea este de aproximativ 70%, indiferent de consumul concomitent de alimente. Diferența dintre tramadolul absorbit și cel nemetabolizat, disponibil, se datorează probabil metabolizării - în proporție mică (maxim 30%) - la primul pasaj hepatic.

După administrarea orală a 100 mg clorhidrat de tramadol, într-o formă farmaceutică solidă,  $C_{max}$  este de  $280 \pm 49$  ng/ml după 2 ore.

#### *Distribuție*

Tramadolul se distribuie larg în țesuturi ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 20%.

Tramadolul străbate barierele hemato-encefalică și feto-placentară. În laptele matern se excretă cantități foarte mici din substanța activă și din derivatului său O-demetilat (0,1%, respectiv 0,02% din doza administrată).

Timpul de înjumătățire plasmatică,  $t_{1/2,\beta}$  este de aproximativ 6 ore, fiind independent de modul de administrare. La pacienții cu vârsta peste 75 ani poate fi prelungit de aproximativ 1,4 ori.

### *Metabolizare*

La om, tramadolul se metabolizează în principal prin N- și O-demetilare și conjugarea produșilor O-demetilați cu acid glucuronic. Doar O-demetiltramadolul este activ farmacologic. Există diferențe cantitative interindividuale considerabile între ceilalți metaboliți. Până în prezent, în urină s-au identificat unsprezece metaboliți. Studiile la animale au arătat că O-demetiltramadolul este mai potent decât substanța activă de 2–4 ori. Timpul său de înjumătățire plasmatică,  $t_{1/2, \beta}$  (6 voluntari sănătoși) este în medie de 7,9 ore (5,4 – 9,6 ore) și este aproximativ egal cu cel al tramadolului.

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.

### *Eliminare*

Tramadolul și metaboliții săi se excretă aproape în totalitate pe cale renală. Excreția urinară cumulativă reprezintă 90% din radioactivitatea totală a dozei administrate.

În caz de insuficiență hepatică și renală, timpul de înjumătățire plasmatică poate fi ușor prelungit. La pacienții cu ciroză hepatică, s-a determinat un timp de înjumătățire plasmatică de  $13,3 \pm 4,9$  ore (tramadol) și de  $18,5 \pm 9,4$  ore (O-demetiltramadol), iar într-un caz izolat 22,3 ore, respectiv 36 ore.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul plasmatic al creatininei  $< 5$  ml/min) valorile au fost de  $11 \pm 3,2$  ore și de  $16,9 \pm 3$  ore, într-un caz izolat de 19,5 ore, respectiv 43,2 ore.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cazul administrării orale și parenterale repetate de tramadol timp de 6 – 26 săptămâni la șobolan și câine și administrării orale timp de 12 luni la câine, investigațiile hematologice, clinico-chimice și histologice nu au evidențiat modificări determinate de substanță. Manifestările sistemului nervos central apar numai după administrarea de doze mari, mult superioare intervalului terapeutic: neliniște, sialoree, convulsii și scăderea curbei ponderale. Șobolanul și câinele tolerează doze orale de 20 mg clorhidrat de tramadol/kg, respectiv 10 mg clorhidrat de tramadol/kg; câinele tolerează doze rectale de 20 mg clorhidrat de tramadol/kg fără nici o reacție.

La șobolan, doze de tramadol peste 50 mg clorhidrat de tramadol/kg și zi au determinat efecte toxice la mame și creșterea mortalității neo-natale. La pui, întârzierea de creștere a apărut sub forma tulburărilor de osificare și întârzierea deschiderii vaginului și ochilor. Fertilitatea masculină nu a fost afectată. După doze mari, peste 50 mg clorhidrat de tramadol/kg și zi, femelele au prezentat o scădere a ratei sarcinilor. La iepure, au apărut efecte toxice la mame la doze peste 125 mg clorhidrat de tramadol/kg și zi și malformații ale scheletului la pui.

În unele baterii de teste *in vitro*, au fost demonstrate efecte mutagene. Studiile *in vivo* nu au arătat asemenea efecte.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină PH 102

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 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 PVC/Al a câte 10 comprimate.

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

Fără cerințe speciale.

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

SC MAGISTRA C&C S.R.L.  
Bd. Aurel Vlaicu nr. 82A, cod 900055, Constanța  
România  
Telefon- 0241/634742  
Fax- 0241/634742  
e-mail- [office@magistracc.com](mailto:office@magistracc.com)

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

10415/2017/01

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

Data reînnoirii autorizației – Decembrie 2017

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.