

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

TRAMAL RETARD 100 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de tramadol 100 mg.


Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 2,5 mg monohidrat de lactoză (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Tramal Retard 100 mg

Comprimate cu eliberare prelungită.

Comprimate rotunde, biconvexe, albe, inscripționate cu logo-ul producătorului  pe una dintre fețe și cu T1 pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerilor de intensitate moderată - severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie individualizată în funcție de severitatea durerii și de sensibilitatea pacientului.

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

Dacă nu se recomandă altfel, *Tramal Retard* se administrează după cum urmează:

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială recomandată este de 50-100 mg clorhidrat de tramadol de 2 ori pe zi, dimineața și seara.

Dacă nu se obține o ameliorare corespunzătoare a durerii, doza poate fi crescută la 150 - 200 mg clorhidrat de tramadol de 2 ori pe zi

Tramal Retard 100 mg nu trebuie administrat mai mult decât este absolut necesar. Dacă este necesar un tratament de lungă durată al durerii cu *Tramal Retard 100 mg*, având în vedere natura și severitatea afecțiunii, trebuie efectuate examene la intervale regulate și scurte (dacă este necesar cu pauze de tratament) pentru a stabili dacă este necesar tratamentul ulterior cu *Tramal Retard 100 mg* și în ce doze.

Copii

Tramal Retard 100 mg nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Persoane în vârstă

La pacienții cu vârsta de până la 75 ani fără manifestări clinice de insuficiență hepatică sau renală nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta de peste 75 ani eliminarea poate fi prelungită. De aceea, dacă este necesar intervalele dintre administrări trebuie prelungete în concordanță cu necesarul pacientului.

Pacienți cu Insuficiență renală/dializă și pacienți cu insuficiență hepatică:

La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică eliminarea tramadolului este întârziată. La acești pacienți trebuie luată în considerare prelungirea intervalului dintre administrări. În cazurile cu insuficiență renală și/sau hepatică severă *Tramal Retard 100 mg* nu trebuie administrat.

Mod de administrare

Comprimatele filmate cu eliberare prelungită se înghit întregi, fără a fi divizate sau mestecate, cu o cantitate suficientă de lichid, independent de orarul meselor.

4.3 Contraindicații

Tramal Retard 100 mg este contraindicat:

- în caz de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 ,
- în intoxicațiile acute cu alcool etilic, hipnotice, analgezice, opioide sau alte produse medicamentoase psihotrope,
- la pacienții care utilizează sau au utilizat în ultimele 14 zile inhibitori **MAO** (monoaminoxidază) (vezi pct. 4.5).
- la pacienții cu epilepsie care nu răspunde la tratament.
- pentru tratamentul sindromului de întrerupere la opioide.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tramal Retard 100 mg trebuie utilizat cu prudență în caz de dependență la opioide, traumatisme craniene, șoc, un nivel redus al stării de conștiență de etiologie neprecizată, tulburări respiratorii sau ale centrului respirator, presiune intracraniană crescută.

La pacienții sensibili la opioide, Tramal Retard 100 mg trebuie utilizate cu precauție.

În cazul pacienților cu depresie respiratorie sau în cazul administrării concomitente de medicamente deprimante ale SNC (vezi pct. 4.5), sau dacă doza recomandată este semnificativ crescută (vezi pct. 4.9), este necesară o grijă sporită deoarece în aceste situații nu poate fi exclusă posibilitatea apariției depresiei respiratorii.

La pacienții tratați cu clorhidrat de tramadol în dozele recomandate s-au raportat convulsii. Riscul poate crește în cazul în care dozele de tramadol depășesc doza maximă recomandată pe zi (400 mg clorhidrat de tramadol). În plus, tramadolul poate crește riscul de convulsii la pacienții tratați cu alte medicamente care scad pragul convulsivant (vezi pct. 4.5). Pacienții cu epilepsie sau cei predispuși la convulsii trebuie tratați cu tramadol numai dacă este absolut necesar.

Tramadolul are un potențial mic de a dezvolta dependență. În cazul tratamentului de lungă durată, se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică. La pacienții cu tendință la consum de droguri sau dependență, tratamentul cu Tramal Retard 100 mg trebuie administrat numai pentru perioade scurte de timp, sub supraveghere medicală atentă.

Tramadolul nu este adecvat ca substituent pentru tratamentul pacienților dependenți de opioide. Cu toate că tramadolul este un agonist opioid, nu poate suprima simptomele sindromului de întrerupere la morfină.

Tramal Retard 100 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tramal Retard 100 mg nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitori MAO (vezi pct. 4.3). În cazul administrării inhibitorilor MAO în ultimele 14 zile înainte de utilizarea petidinei, un opioid, s-au observat reacții adverse care pun în pericol viața prin acțiune asupra sistemului nervos central și asupra funcțiilor respiratorii și cardiovasculare. Nu pot fi excluse aceleași interacțiuni între inhibitorii MAO și clorhidratul de tramadol.

Administrarea concomitentă de Tramal Retard 100 mg cu alte deprimante ale sistemului nervos central, inclusiv alcool etilic, poate potența efectele asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.8).

Până în prezent, studiile de farmacocinetică au arătat că în cazul administrării concomitente sau anterioare a cimetidinei (inhibitor enzimatic), este puțin probabil să apară interacțiuni semnificative clinic. Administrarea concomitentă sau anterioară a carbamazepinei (inductor enzimatic) poate să diminueze efectul analgezic și să scadă durata de acțiune.

Tramadolul poate determina convulsii și poate crește potențialul de a provoca convulsii al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori selectivi ai recaptării serotonin-norepinefrinei (ISRSN), antidepressivelor triciclice, neurolepticelor și altor medicamente care scad pragul convulsivant (cum sunt bupropion, mirtazapină, tetrahidrocanabiol).

Utilizarea terapeutică a tramadolului și alte medicamente serotonergice cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori selectivi ai recaptării serotonin-norepinefrinei

(ISRSN), inhibitorii de monoaminoxidază (vezi pct.4.3), antidepresivele triciclice și mirtazapina pot cauza toxicitatea serotoninei . Sindromul serotoninergic este mai probabil atunci când se observă una din următoarele:

- clonus spontan
- clonus indus sau clonus ocular cu agitație sau diaforeză
- tremor și hiperreflexie
- hipertonie și temperatura corpului peste 38°C și clonus indus sau ocular

În general, întreruperea administrării medicamentelor serotonergice este urmată de o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de tipul și severitatea simptomelor.

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

Alte substanțe active cunoscute pentru efectul inhibitor asupra CYP3A4, cum sunt ketoconazolul și eritromicina, pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilarea), posibil și metabolizarea metabolitului activ O-demetilat. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu a fost studiată (vezi pct. 4.8).

Într-un număr limitat de studii, utilizarea pre- sau postoperatorie a antiemeticului agonist 5-HT₃ - ondasetron crește cerințele de tramadol în durerea postoperatorie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile cu tramadol la animale au evidențiat la doze foarte mari apariția de efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neo-natale. Nu s-au observat efecte teratogene. Tramadolul traversează bariera fetoplacentară. La om, nu există dovezi adecvate privind siguranța utilizării tramadolului în sarcină. De aceea, Tramal Retard 100 mg nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Tramadolul - administrat înainte sau în timpul nașterii - nu afectează contractilitatea uterului. La nou-născuți poate determina modificări ale frecvenței respiratorii, care, în general, nu sunt semnificative clinic. Administrarea constantă pe durata sarcinii poate determina sindromul de întrerupere la nou-născut.

Alăptarea

În timpul alăptării, aproximativ 0,1% din doza administrată mamei se excreta în lapte. Tramal Retard 100 mg nu trebuie administrat în timpul alăptării. În general, nu este necesar să se întrerupă alăptarea după o singură administrare de tramadol.

Fertilitatea

Studiile de supraveghere după punerea pe piață nu sugerează un efect al tramadol asupra fertilității.

Studiile efectuate pe animale nu au demonstrat un efect al tramadol asupra fertilității.

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

Chiar dacă este administrat conform recomandărilor, Tramal Retard 100 mg poate provoca somnolență și vertij ceea ce poate influența negativ reacțiile conducătorilor vehiculelor și ale celor care folosesc utilaje. Aceasta se întâmplă în special în cazul asocierii cu alcool sau alte substanțe psihotrope.

4.8 Reacții adverse

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

Frecvența reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100, < 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000, < 1/100$

Rare: $\geq 1/10000, < 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Tulburări ale sistemului imunitar Rare; reacții alergice (dispnee, bronhospasm, wheezing, edem angioneurotic) și anafilaxie.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: manifestări cardiovasculare (palpitații, tahicardie). Aceste reacții adverse pot să apară în special în cazul administrării intravenoase și la pacienții care sunt supuși unui stres fizic.

Rare: bradicardie.

Investigații;

Rare: creșterea tensiunii arteriale

Tulburări vasculare:

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

Rare: bradicardie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli

Frecvente: cefalee, somnolență

Rare: paretezii, tremor, convulsii, contracții musculare involuntare, coordonare defectuoasă, sincopa, tulburări de vorbire. 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 metabolice și de nutriție

Rare: modificări ale apetitului,

Frecvență necunoscută: hipoglicemie

Tulburări psihice

Rare: halucinații, stare de confuzie, tulburări de somn, delir, anxietate și coșmaruri.

Reacțiile adverse psihice care pot să apară după administrarea Tramal Retard 100 mg, sunt individualizate în funcție de intensitate și natură (în funcție de tipul de personalitate și durata tratamentului). Acestea includ modificări ale dispoziției (în general, stare euforică, ocazional disforie), modificări ale activității (în general, supresie, ocazional, creștere) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu, comportament decizional, tulburări de percepție). Poate să apară dependența de medicament.

Pot să apară simptome ale sindromului de întrerupere, similare celor din sindromului de întrerupere la opioide, cum sunt: agitație, anxietate, iritabilitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale. Alte reacții observate în foarte rare cazuri după întreruperea tratamentului cu clorhidrat de tramadol includ: atac de panică, anxietate severă, halucinații, parestezii, tinitus și simptome neobișnuite ale SNC (sistem nervos central) (stare de confuzie, delir, depersonalizare, derealizare, paranoia).

Tulburări oculare

Rare: mioză, vedere încețoșată, midriază.

Tulburări ale aparatului respirator, toracice și mediastinale

Rare: deprimare respiratorie, dispnee

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

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, disconfort gastro-intestinal: (meteorism, senzație de presiune în epigastru), diaree.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: hiperhidroză

Mai puțin frecvente: reacții cutanate (de exemplu: prurit, erupții cutanate, urticarie)

Tulburări musculo-scheletice

Rare: slăbiciune musculară

Tulburări hepatobiliare

În câteva cazuri izolate, s-a raportat creșterea valorilor enzimelor hepatice în asociere temporală cu utilizarea tramadolului.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: tulburări de micțiune (disurie și retenție urinară).

Tulburări generale :

Frecvente: oboseală

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
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Manifestări clinice

În principiu, în cazul intoxicației cu tramadol sunt de așteptat simptome similare celor care apar în cazul altor analgezice cu acțiune centrală (opioide). Acestea includ în special mioză, vărsături, colaps cardiocirculator, tulburări ale conștienței până la comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator.

Tratament

Se aplică măsurile generale de urgență. Căile respiratorii trebuie menținute libere (aspirație!), trebuie asigurat tratament suportiv respirator și circulator, în funcție de simptome. Antidotul pentru deprimarea respiratorie este naloxona. În studiile la animale, naloxona nu a avut efect asupra convulsiilor. În aceste cazuri, trebuie administrat diazepam intravenos.

În cazul intoxicației cu formulări orale, decontaminarea gastro-intestinală cu cărbune activ sau prin lavaj gastric este recomandat numai în decurs de 2 ore după ingestia de tramadol.

Decontaminarea ulterioară poate fi utilă în caz de intoxicație cu cantități deosebit de mari sau cu formulări cu eliberare prelungită.

Tramadolul poate fi eliminat în cantitate minimă prin hemodializă sau hemofiltrare. De aceea, tratamentul supradozajului cu Tramal Retard 100mg după doză unică numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este adecvat pentru eliminarea toxicului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alcaloizi naturali din opiu, alte opioide.

Cod ATC: N02A X02

Tramadolul este un analgezic opioid cu acțiune centrală. Este un agonist pur, neselectiv, cu acțiune asupra receptorilor opioizi μ , δ și κ , cu afinitate mai mare asupra receptorului μ . Alte mecanisme care contribuie la efectul său analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale a noradrenalinei și creșterea eliberării serotoninei.

Tramadolul are efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, dozele analgezice de tramadol într-un interval larg, nu au efect deprimant respirator. De asemenea, motilitatea gastro-intestinală nu este afectată. Efectele asupra aparatului cardio-vascular tind să fie ușoare. Potența tramadolului este de 1/10 până la 1/6 din cea a morfinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, clorhidratul de tramadol se absoarbe în proporție de peste 90%. Biodisponibilitatea absolută 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. Tramadolul se distribuie larg în țesuturi ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 20%.

După administrarea orală a Tramal Retard 100 mg, concentrația plasmatică maximă C_{max} este de 141 ± 40 ng/ml după 4,9 ore. După administrarea a 200 mg clorhidrat de tramadol, C_{max} este de 260 ± 62 ng/ml după 4,8 ore.

Tramadolul traversează barierele hemato-encefalică și fetoplacentară. 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.

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 urina s-au identificat unsprezece metaboliți. Studiile la animale au evidențiat 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/sau CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului și a metabolitului său activ. Până în prezent, nu s-au raportat interacțiuni semnificative clinic.

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 prin eliminare de $13,3 \pm 4,9$ ore (tramadol) și de $18,5 \pm 4,9$ 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.

La doze terapeutice, tramadolul are un profil farmacocinetic linear.

Relația dintre concentrația plasmatică și efectul analgezic este dependentă de doză dar variază considerabil în cazuri izolate. O concentrație plasmatică de 100 - 300 ng clorhidrat de tramadol/ml este, de regulă, eficace.

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 clorhidrat de tramadol/kg, respectiv 10 mg clorhidrat de tramadol/kg; câinele tolerează doze 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 creșterii a apărut sub forma tulburărilor de osificare și întârzierea deschiderii fantelor vaginală și palpebrală. Fertilitatea masculina și feminină nu a fost afectată. 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, s-au evidențiat efecte mutagene. Studiile in vivo nu au evidențiat asemenea efecte. În conformitate cu datele acumulate până în prezent, tramadolul poate fi clasificat ca non-mutagen.

La șobolan și șoarece au fost efectuate studii privind potențialului carcinogen al clorhidratului de tramadol. Studiile la șobolan nu au demonstrat creșterea incidenței tumorale determinată de substanță. Într-un studiu efectuat la șoarece s-a evidențiat o incidență crescută a adenoamelor hepatice la masculi (dependentă de doză, nesemnificativă de la doze peste 15 mg clorhidrat de tramadol/kg) și o creștere a incidenței tumorilor pulmonare la femele, la toate grupele de dozaj (semnificativă, dar independentă de doză).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Tramal Retard 100 mg

Nucleu:

Hipromeloză 100000 mPa.S,

Dioxid de siliciu coloidal anhidru,

Stearat de magneziu,

Celuloză microcristalină.

Film:

Hipromeloză 6 mPa.S,

Lactoză monohidrat,

Macrogol 6000,

Propilenglicol,

Talc,

Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/PVDC-Al a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un blister din PP/Al a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs medicamentos neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DETINATORUL AUTORIZATIEI DE PUNERE PE PIATĂ

STADA ARZNEIMITTEL AG
Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

12323/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019