

Rezumatul caracteristicilor produsului**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tramadol Retard 100 mg comprimate cu eliberare prelungită.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient: lactoză monohidrat 205 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul durerilor de intensitate moderată până la severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Schema terapeutică trebuie stabilită individual, în funcție de severitatea durerii tratate și de răspunsul la tratament.

Tramadol Retard trebuie administrat de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială uzuală este de 50-100 mg, administrată de două ori pe zi, la interval de 12 ore, dimineața și seara.

Această doză poate fi crescută până la 150-200 mg, de două ori pe zi, în funcție de severitatea bolii.

Dacă este necesar un tratament de lungă durată cu tramadol, în funcție de tipul și severitatea afecțiunii, pacienții trebuie monitorizați atent și reevaluați periodic (dacă este necesar cu întreruperi ale tratamentului), pentru evaluarea necesității continuării tratamentului.

Se recomandă administrarea unei dozei minime eficiente. Dacă este necesar, această doză poate fi crescută, fără a depăși 400 mg clorhidrat de tramadol, cu excepția unor indicații clinice speciale, cum sunt durerile din neoplasm sau durerile postoperatorii severe.

Pacienți vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, cu excepția existenței unei afectări a funcției renale sau hepatice. La cei cu vârsta peste 75 de ani, există o tendință de creștere a biodisponibilității și de prelungire a timpului de înjumătățire al tramadolului cu aproximativ 17%, fiind necesară o ajustare a dozelor sau a intervalului dintre doze.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Tramadol Retard nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală severă. La cei cu afectarea moderată a funcției hepatice și/sau renale este necesară o ajustare a intervalului dintre doze, deoarece timpul de eliminare este prelungit.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Deoarece siguranța și eficacitatea administrării de tramadol la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost stabilită, acest medicament nu este recomandat la acest grup de vârstă.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la clorhidratul de tramadol sau la oricare dintre excipienți;
- insuficiență hepatică și/sau renală severă;
- în intoxicație acută cu alcool etilic, hipnotice, analgezice, opioide sau medicamente psihotrope;
- pentru utilizarea în sindromul de întrerupere la opioide;
- tratament concomitent sau recent (în ultimele 14 zile) cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO);
- insuficiență respiratorie severă;
- la pacienții cu epilepsie care nu este controlată adecvat prin tratament;
- sarcină și alăptare;
- copii cu vârsta sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tramadolul trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă dependență la opioide, tulburări respiratorii sau ale centrului respirator.

Tramadolul trebuie administrat cu multă prudență la pacienții cu hipertensiune intracraniană, traumatisme craniene, în șoc sau cu alterarea stării de conștiință de etiologie neprecizată, deoarece poate masca anumite simptome importante pentru diagnostic și apreciere a evoluției clinice.

Deși tramadolul are un potențial mic de a dezvolta dependență, în administrarea de lungă durată poate să apară toleranță și a dependență fizică și psihică.

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 antecedente de dependență medicamentoasă sau supradozaj medicamentos, se recomandă numai tratament de scurtă durată cu tramadol, sub strictă supraveghere medicală.

Pentru tratamentul de lungă durată al durerilor cronice, se recomandă prudență, eventual întreruperea periodică a administrării tramadolului și administrarea altor analgezice. În doze terapeutice, tramadolul are un potențial mic de apariție a simptomelor sindromului de întrerupere.

Tramadolul nu este indicat în terapia de substituție a dependenței la opioide. Deși tramadolul este un agonist opioid, nu suprimă simptomele sindromului de de întrerupere la opioide.

Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de convulsii și la pacienții cu epilepsie, atât în timpul cât și după tratamentul cu tramadol. Tramadolul poate crește riscul de apariție a convulsiilor la

doze care depășesc doza zilnică maximă recomandată (400 mg clorhidrat de tramadol) și la pacienții cărora li se administrează concomitent alte medicamente care scad pragul convulsivant (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la pacienții cu dureri abdominale acute nediagnosticate (poate masca simptome esențiale pentru diagnostic).

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică moderată se recomandă prelungirea intervalului dintre administrări.

Deși la doze terapeutice tramadolul este puțin probabil să determine depresie respiratorie relevantă clinic, administrarea la pacienții cu deprimare respiratorie preexistentă sau cu secreții bronșice abundente trebuie efectuată cu prudență.

Tramadol retard 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

Administrarea concomitentă cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau la mai puțin de 14 de la întreruperea administrării IMAO este contraindicată (crește riscul sindromului serotoninergic, cu afectarea sistemului nervos central, precum și a centrilor respiratori și circulatori, reacții adverse cu risc vital).

Asocierea cu deprimante ale sistemului nervos central (hipnotice, sedative, anxiolitice, alte opioide analgezice sau antitusive centrale și antihistaminice H₁ sedative) incluzând alcoolul etilic, pot crește riscul deprimării sistemului nervos central.

Administrarea concomitentă cu agoniști/antagoniști micști ai receptorilor opioizi (buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu este recomandată, deoarece acestea antagonizează efectul analgezic al tramadolului.

Carbamazepina și alți inductori enzimatici cresc viteza de metabolizare a tramadolului, diminuând astfel intensitatea și durata efectului analgezic.

Asocierea de medicamente care scad pragul convulsivant (neuroleptice, antidepressive triciclice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, alte analgezice cu acțiune centrală, anestezice locale) poate crește riscul de apariție a convulsiilor.

Studiile farmacocinetice au demonstrat că în cazul administrării concomitente sau anterioare de cimetidină (inhibitor enzimatic) sunt puțin probabile interacțiuni semnificative clinic.

Ketoconazolul și eritromicina (inhibitori ai sistemului enzimatic al CYP3A4), pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilarea), probabil și a metabolitului activ (o-demetiltramadolului). Nu a fost studiată importanța clinică a acestor interacțiuni.

Au fost raportate cazuri izolate de apariție a sindromului serotoninergic la asocierea tramadolului cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau alte medicamente serotoninergice, manifestat prin confuzie, fatigabilitate, febră, transpirații, ataxie, hiperreflexie, mioclonii, diaree. În general, întreruperea administrării medicamentelor serotoninergice este urmată de o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de natura și severitatea simptomelor.

Se recomandă prudență la asocierea cu anticoagulante orale (warfarină), deoarece, la unii pacienți s-a raportat creșteri ale INR și apariția de echimoze.

În timpul tratamentului cu tramadol nu se recomandă consumul de băuturi alcoolice, deoarece alcoolul etilic potențează efectul sedativ al opioidelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind administrarea tramadolului la gravide.

Studiile la animale au evidențiat unele efecte embriotoxice (vezi pct.5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Tramadol nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Travaliul și nașterea

Tramadolul administrat înainte sau în timpul nașterii nu afectează contractilitatea uterului. La nou-născut poate determina modificări ale frecvenței respiratorii, care, în general, nu sunt semnificative clinic.

Alăptarea

Tramadolul și metaboliții săi se excretă în cantități mici în lapte, aproximativ 0,1% din doza administrată la mamă. Deoarece nu se cunosc efectele la sugar, nu se recomandă administrarea la femeile care alăptează. În general, după administrarea unei doze unice de tramadol, nu este necesară întreruperea alăptării.

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

Chiar dacă este administrat conform recomandărilor, tramadolul poate determina reacții adverse cum sunt somnolență și vertij și, ca urmare, poate influența negativ reactivitatea conducătorilor de vehicule și ale celor care folosesc utilaje. Acest lucru este valabil, în special, în cazul asocierii cu alcool etilic și alte medicamente deprimante ale SNC.

Se recomandă evitarea administrării medicamentului la conducătorii de vehicule și la cei care folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: 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 psihice

Rare: modificări ale dispoziției (în general, euforie, ocazional disforie), modificări ale activității (în general, supresie, ocazional, hiperactivitate) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu, comportament decizional, tulburări de percepție), halucinații, confuzie, tulburări de somn și coșmaruri.

Foarte rare: stimulare nervos centrală (anxietate, stare de agitație, tremor, hiperkinezie, instabilitate emoțională), confuzie, toleranță la medicament, stare de dependență și sindrom de abținere la întreruperea bruscă a tratamentului de lungă durată (agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, tremor și tulburări gastro-intestinale).

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli.

Frecvente: cefalee, somnolență.

Rare: modificări ale apetitului alimentar, deprimare respiratorie, convulsii epileptiforme, parestezii, tremor, contracții musculare involuntare, tulburări de coordonare a mișcărilor, sincopă.

Cu frecvență necunoscută: tulburări de vorbire.

Convulsiile epileptiforme apar în principal după administrarea de doze mari de tramadol sau după tratamentul concomitant cu medicamente care scad pragul convulsivant (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tulburări oculare

Rare: vedere încețoșată.

Cu frecvență necunoscută: midriază.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: palpitații, tahicardie.

Rare: bradicardie.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială ortostatică sau colaps cardiovascular.

Rare: creșterea tensiunii arteriale.

Foarte rare: eritem tranzitor la nivelul feței și gâtului.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- agravarea astmului bronșic.

- deprimare respiratorie, în special la creșterea dozelor și la asocierea cu alte medicamente deprimante ale SNC.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață.

Frecvente: vărsături, constipație, xerostomie.

Mai puțin frecvente: eructații, iritație gastro-intestinală (senzație de presiune în epigastru, meteorism), diaree.

Tulburări hepatobiliare

În cazuri izolate, în timpul utilizării de tramadol, s-a raportat creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: hiperhidroză.

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

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: slăbiciune musculară.

Tulburări renale și ale căilor urinare

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

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate.

Rare: reacții alergice (de exemplu, dispnee, bronhospasm, wheezing, angioedem) și anafilactice; pot să apară simptome ale sindromului de întrerupere, similare celor din sindromul de întrerupere la opioide, cum sunt: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale. Alte simptome, observate foarte rar după întreruperea tratamentului cu tramadol, includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezii, tinitus și simptome nervos centrale neobișnuite.

4.9 Supradozaj

Manifestări clinice

În principiu, în cazul supradozării cu tramadol sunt de așteptat simptome similare celor care apar în cazul altor analgezice cu acțiune centrală (opioide). Aceste simptomele includ: mioză, vărsături, sedare, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator, hipotensiune arterială, colaps cardiocirculator șoc hipovolemic, tulburări ale conștienței până la comă.

Tratament

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este de susținere a funcțiilor vitale. Antidotul pentru deprimarea respiratorie este naloxona, care crește riscul de apariție a convulsiilor, care pot fi controlate cu diazepam administrat intravenos.

Tramadolul poate fi eliminat din plasmă, în cantitate minimă, prin hemodializă sau hemofiltrare. În consecință, tratamentul intoxicației acute cu tramadol numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este adecvat pentru eliminarea toxicului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Tramadolul este un analgezic opioid cu acțiune centrală, care face parte din clasa chimică a ciclohexanolului. Este un agonist pur, neselectiv, cu acțiune asupra receptorilor opioizi μ , δ și k , 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. Efectul analgezic rezultă din activitatea sinergică a celor două mecanisme de acțiune: acțiune agonistă la nivelul receptorilor opioizi μ și k și prin acțiunea de la nivelul sistemului descendent monoaminergic. Tramadolul se prezintă sub forma unui amestec racemic format din doi enantiomeri, (+), ce este predominant activ ca opioid cu activitate preferențială pentru receptorii μ și enantiomerul (-), ce acționează predominant ca un inhibitor al recaptării noradrenalinei și serotoninei. Are o acțiune analgezică comparabilă cu cea a agoniștilor morfinci parțiali. Intensitatea efectului analgezic este comparabilă cu cea a petidinei și codeinei și este de 10 ori mai slabă decât efectul morfinei. Potența tramadolului este de 1/10-1/6 din cea a morfinei. Efectul analgezic apare la mai puțin de o oră de la administrare, este maxim la 2-3 ore și durează 6 ore. Doza maximă recomandată este de 400 mg/zi. Tramadolul are efect antitusiv. Tramadolul prezintă un potențial de dependență mic și determină deprimare respiratorie și cardiacă minimă. Tramadolul, în doze terapeutice, practic nu are efect asupra sistemului cardiovascular (nu are efect deprimant și nu crește presiunea în artera pulmonară), nu determină spasme ale musculaturii netede și nici eliberarea de histamină; de aceea, reacțiile anafilactice apar în mod excepțional. Efectul asupra respirației este minim și apare numai la doze mari. Dependența și toleranța se dezvoltă, de asemenea, foarte rar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, tramadolul este absorbit rapid și aproape complet (90%) din tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea după administrare orală este de aproximativ 70-75%, independent de consumul concomitent cu alimente. La 0,7 ore după administrare, se înregistrează o concentrație plasmatică de 100 ng/ml (valoarea minimă pentru acțiune analgezică) și persistă timp de 9 ore. Diferența dintre tramadolul absorbit și cel nemetabolizat, disponibil, se datorează probabil metabolizării în proporție mică (maxim 30%) la primul pasaj hepatic.

După aproximativ 2 ore de la administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, apar concentrații plasmatiche terapeutice; concentrațiile plasmatiche maxime apar la 4 ore și se mențin timp de până la 12 ore. După administrarea orală a 100 mg clorhidrat de tramadol, 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.

Distribuție

Tramadolul se distribuie larg în țesuturi. La voluntari tineri, volumul de distribuție după administrare orală este de aproximativ 203±40 litri. Legarea de proteinele plasmatică este de 20%. Tramadolul traversează barierele hemato-encefalică și fetoplacentară. Concentrațiile din sângele ombilical reprezintă 80% din cele materne. În laptele matern se excretă cantități foarte mici din substanța activă și din derivatul său O-demetilat (0,1%, respectiv 0,02% din doza administrată).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare $T_{1/2}$ 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

Tramadol este metabolizat (aproximativ 85%) în principal prin N- și O-demetilare, prin intermediul izoenzimelor citocromului P450, în principal CYP2D6, apoi compușii o-demetilați sunt conjugați cu acidul glucuronic. Doar metabolitul O-demetil tramadol (M_1) este activ farmacodinamic. Există diferențe cantitative inter-individuale considerabile între ceilalți metaboliti. Până în prezent, în urină s-au identificat unsprezece metaboliti. 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 izoenzimei CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului și a metabolitului său activ.

Excreție

Tramadolul și metabolii săi sunt aproape complet excretați pe cale renală (90%); restul se excretă prin materii fecale. La pacienții cu afectarea funcției hepatice și renale, timpul de înjumătățire plasmatică poate fi ușor prelungit, astfel încât se recomandă reducerea dozelor și prelungirea intervalului dintre doze.

Metabolismul tramadolului și al M_1 este redus la pacienții cu ciroză hepatică severă, de aceea se vor ajusta dozele. 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 pacienții cu vârsta peste 75 ani, concentrațiile plasmatică maxime sunt ușor crescute, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit; de aceea, este necesară ajustarea dozelor și a intervalului dintre doze.

Liniaritate/non-liniaritate: tramadolul are un profil farmacocinetic liniar în intervalul dozelor terapeutice.

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, eficientă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau potențialul carcinogen.

Studiile de toxicitate la doză unică au demonstrat o toxicitate relativ mare a tramadolului la animalele de laborator. Valorile DL_{50} sunt de aproximativ 200 mg/kg după administrare orală și <100 mg/kg după administrare i.v.. Studii de toxicitate efectuate la rozătoare și câini cu doză unică sau cu doze repetate, au evidențiat ca organ țintă al toxicității ficatul, la doze de 10 ori mai mari decât cele recomandate la om.

Simptomele toxicității sunt tipice opioidelor și includ: fatigabilitate, ataxie, vărsături, tremor, dispnee și convulsii.

Studiile efectuate la șobolan și iepure nu au evidențiat niciun efect teratogen al tramadolului. Cu toate acestea, s-au observat unele efecte embriotoxice, de întârziere a osificării. Tramadolul traversează bariera fetoplacentară.

Studiile asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hipromeloză 4000 cps

Hipromeloză 100000 cps

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6 cps

Talc

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E 171)

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 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4146/2011/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2011