

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tramadol retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Tramadol retard 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tramadol retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de tramadol 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 155,00 mg

Tramadol retard 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de tramadol 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 105,00 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Tramadol retard 150 mg: comprimate cu eliberare prelungită ovale, biconvexe, de culoare portocaliu deschis

Tramadol retard 200 mg: comprimate cu eliberare prelungită ovale, biconvexe, de culoare cărămizie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Dureri acute și cronice de intensitate moderată și severe, având diferite etiologii.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza de tramadol trebuie individualizată în funcție de severitatea durerii și de răspunsul terapeutic. Se administrează oral, uzual de două ori pe zi. Comprimatele cu eliberare prelungită se înghit întregi cu o cantitate suficientă de lichid, independent de orarul meselor.

*Adulți și copii peste 12 ani*

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

Această doză poate fi crescută până la 150-200 mg (un comprimat Tramadol retard 150 mg sau Tramadol retard 200 mg), de două ori pe zi, în funcție de severitatea bolii.

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

Se recomandă administrarea dozei minime eficiente. La nevoie doza poate fi crescută, fără a depăși 400 mg, decât în cazul unor indicații clinice speciale, cum sunt durerile din cancer sau durerile postoperatorii severe.

#### Vârstnici

Nu sunt necesare reduceri ale dozelor la pacienți cu vârsta de până la 75 ani, decât dacă prezintă afectarea funcției renale sau hepatice. La cei peste 75 de ani există o tendință de creștere a biodisponibilității tramadolului și a timpului său de înjumătățire cu aproximativ 17%, fiind necesară o ajustare a dozelor sau a intervalului dintre doze.

#### Insuficiența hepatică sau renală

Tramadol retard nu se recomandă 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

Eficacitatea și siguranța administrării de tramadol la copiii cu vârsta sub 12 ani nu a fost stabilită, de aceea Tramadol retard nu este recomandat la copii.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la clorhidratul de tramadol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență hepatică și/sau renală severă;
- Intoxicație acută cu alte deprimante ale sistemului nervos central (alcool, hipnotice, alte analgezice centrale sau medicamente psihotrope);
- Sindrom de întrerupere la opioide;
- Tratament concomitent sau recent (mai puțin de 14 zile) cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO);
- Insuficiență respiratorie severă;
- La pacienții cu epilepsie rezistentă la tratament;
- Sarcină sau alăptare;
- Copii cu vârsta sub 12 ani.

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

Tratamentul cu Tramadol retard este destinat pacienților cu vârsta peste 12 ani. Nu se recomandă la copii cu vârsta sub 12 ani.

La pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la opiacee administrarea de tramadol se face cu prudență.

Deși tramadolul are un potențial de dependență scăzut, administrarea pe termen lung poate duce la apariția toleranței și a dependenței fizice și psihice.

La persoanele cu antecedente de dependență medicamentoasă sau supradozaj medicamentos, se recomandă administrarea tramadolului pe termen scurt și sub strictă supraveghere medicală.

Pentru tratamentul durerilor cronice pe termen lung, se recomandă prudență, eventual întreruperea periodică a administrării tramadolului și utilizarea altor analgezice. Tramadolul la doze terapeutice are un potențial scăzut de a determina apariția simptomelor de întrerupere la terminarea tratamentului.

La pacienții cu dependență la opioide, medicamentul trebuie utilizat cu precauție.

Tramadol retard nu este indicat în terapia de substituție a dependenței la opioide. Deși tramadolul este un agonist opioid, nu poate suprima simptomele sindromului de întrerupere la opioide.

Se recomandă prudență la bolnavii cu antecedente de convulsii și la epileptici, atât în timpul cât și după tratament. Tramadolul poate crește riscul convulsiilor la doze mai mari decât cele recomandate (400 mg/zi) și la bolnavii tratați concomitent cu alte medicamente care scad pragul convulsivant (vezi punctul 4.5.)

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

La pacienții cu hipertensiune intracraniană, traumatisme craniene, în șoc sau cu alterarea stării de conștiență de etiologie neprecizată, administrarea de tramadol se face cu multă prudență, deoarece tramadolul poate masca anumite simptome importante pentru diagnostic și aprecierea evoluției clinice.

Nu se recomandă administrarea tramadolului la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală severă. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică moderată se recomandă prelungirea intervalului dintre administrări.

La vârstnicii peste 75 de ani timpul de înjumătățire poate fi crescut, de aceea se recomandă creșterea intervalului dintre doze.

Deși la doze terapeutice Tramadol retard este puțin probabil să determine depresie respiratorie relevantă clinic, administrarea la pacienții cu depresie respiratorie existentă sau cu secreții bronșice abundențe trebuie să se facă cu prudență

#### *Informații importante privind unele componente ale medicamentului*

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 monoaminoxidază (MAO) sau la mai puțin de 14 de la terminarea tratamentului cu MAO 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 H<sub>1</sub> sedative) inclusiv alcool, crește riscul deprimării sistemului nervos central.

Administrarea concomitentă cu opioizi agoniști-antagoniști (buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu este recomandată, deoarece acestea scad efectul analgezic al tramadolului.

Carbamazepina și alți inductori enzimatici cresc viteza de metabolizare a tramadolului, diminuând astfel intensitatea și durata efectului analgezic; de aceea, sunt necesare doze crescute de tramadol.

Asocierea cu medicamente care scad pragul convulsivant (neuroleptice, antidepresive triciclice, inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină, alte analgezice cu acțiune centrală, anestezice locale) crește riscul convulsiilor.

Studiile farmacocinetice au evidențiat că administrarea concomitentă sau anterioară de cimetidină (inhibitor enzimatic) nu determină interacțiuni semnificative clinic.

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

La asocierea tramadolului cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, au fost raportate cazuri izolate de apariție ale sindromului serotoninergic, manifestat prin confuzie, oboseală, febră, transpirații, ataxie, hiperreflexie, mioclonii, diaree. În general, întreruperea

administrării medicamentelor serotoninerge este urmată de o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de natura și severitatea simptomelor.

Asocierea cu anticoagulante orale (warfarină) se face cu prudență, deoarece au fost raportate creșterii ale INR și a echimozelor la unii pacienți.

În perioada tratamentului cu tramadol nu se recomandă consumul băuturilor alcoolice, deoarece alcoolul etilic potențează efectul sedativ al opioidelor.

Nu există nicio interacțiune cu alimentele.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind siguranța utilizării tramadolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat unele efecte embriotoxice (vezi pct.5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Tramadol retard 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.

Tramadolul și metaboliții săi se excretă în cantități mici în laptele matern, aproximativ 0,1% din doza administrată mamei. Deoarece nu se cunosc efectele asupra sugarului, nu se recomandă administrarea la femeile care alăptează. În general, după o singură administrare de Tramadol retard nu este necesară întreruperea alăptării.

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

Tramadol retard poate determina scăderea capacității psihofizice, în special la administrare concomitentă de alcool etilic, antihistaminice și alte deprimante ale SNC.

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

#### 4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului cu tramadol au fost observate următoarele efecte adverse:

	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					reacții alergice generale (angioedem, bronhospasm, dispnee, wheezing), reacții alergice severe (anafilaxie)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>					tulburări ale apetitului alimentar
<i>Tulburări psihice</i>				tulburări de stare (în general euforie, ocazional disforie), tulburări ale activității (în	

				general supresie, ocazional creștere), tulburări cognitive și senzoriale cum sunt tulburările comportamentale și de percepție) halucinații, confuzie, tulburări ale somnului și coșmaruri, dependență și sindrom de sevraj (agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și tulburări gastrointestinale)	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	amețeli	cefalee, somnolență		crize epileptice (apar mai ales după doze mari de tramadol sau la asocierea cu medicamente care scad pragul convulsivant, cum sunt antidepressivul, neurolepticele; vezi pct. 4.5.), paretezii, tremor.	
<i>Tulburări oculare</i>				vedere încețoșată	
<i>Tulburări cardiace</i>			tahicardie, palpitații, hipotensiune arterială ortostatică sau colaps cardiovascular	bradicardie, hipertensiune arterială	
<i>Tulburări vasculare</i>					vasodilație (eritem facial)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					agravarea astmului bronșic, depresie respiratorie, (în special la doze mari și în asociere cu alte

					depressive ale SNC)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	greață, vărsături	constipație, xerostomie	stare de rău, flatulență		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		transpirații excesive	reacții cutanate (prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie)		
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				slăbiciune musculară	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					Retenție urinară, disurie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			astenie		

#### 4.9 Supradozaj

În principiu, în cazul supradozajului 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.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este de support al funcțiilor vitale. Deprimarea respiratorie poate fi reversibilă la administrarea de naloxonă, care crește riscul de apariție al convulsiilor, care vor fi controlate cu diazepam.

Tratamentul supradozajului cu Tramadol retard numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este adecvat pentru eliminarea toxicului, datorită încetirii eliminării plasmatice a tramadolului prin aceste metode.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte opioide. codul ATC: N02AX02.

Tramadolul este un analgezic opioid cu acțiune centrală, ce face parte din clasa chimică a ciclohexanolului. Este un agonist pur, neselectiv, cu acțiune asupra receptorilor opioizi  $\mu$ ,  $\delta$  și  $\kappa$ , cu afinitate mai mare asupra receptorului  $\mu$ .

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  $\mu$  și  $k$  și prin acțiune 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  $\mu$  și enantiomerul (-), ce acționează predominant ca un inhibitor al recaptării noradrenalinei și serotoninei. Are o acțiune analgezică comparabilă cu cea a agoniștilor morfînici parțiali. Intensitatea efectului analgezic este comparabil cu cel al petidinei și codeinei și este de 10 ori mai slab 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, are maximum 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 scăzut și produce depresie respiratorie și cardiacă minimă. Tramadolul, în doze terapeutice, practic nu are efect asupra sistemului cardiovascular (nu are efect depresiv și nu crește presiunea în artera pulmonară), nu produce 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.

Tramadol retard comprimate cu eliberare prelungită, se prezintă într-o formă farmaceutică specială, care permite concentrații sanguine de tramadol prelungite și stabile. Comprimatele se administrează de numai 2 ori pe zi, astfel permit o complianță mai bună a pacientului, în special în managementul de durată al durerii.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

După administrarea orală, tramadolul este absorbit rapid și aproape complet (90%) din tractul gastrointestinal. Biodisponibilitatea după administrare orală este de aproximativ 75%, indiferent de consumul concomitent de alimente. La 0,7 ore după administrare, se înregistrează o concentrație plasmatică de 100 mg/l (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.

La aproximativ 2 ore după administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, apar concentrații plasmatice terapeutice; concentrațiile 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  $141 \pm 40$  ng/ml după 4,9 ore. După administrarea a 200 mg clorhidrat de tramadol,  $C_{max}$  este de  $260 \pm 62$  ng/ml după 4,8 ore.

### *Distribuție*

Tramadolul se distribuie larg în țesuturi. Volumul de distribuție după administrare orală la voluntari tineri este de  $203 \pm 40$  litri. Legarea de proteinele plasmatice este de 20%.

Tramadolul traversează bariera feto-placentară. Concentrațiile din sângele ombilical reprezintă 80% din cele materne. 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,  $T_{1/2}$ , 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 aproximativ 2 ore după administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, apar concentrații plasmatice terapeutice; concentrațiile maxime apar la 4 ore și se mențin timp de până la 12 ore.

### *Metabolizare*

Tramadol este metabolizat (aproximativ 85%) în principal prin N- și O-demetilare, folosind izoenzimele citocromului P450, în principal CYP2D6, apoi produșii o-demetilați sunt conjugați cu acidul glucuronic. Doar metabolitul O-demetil tramadol ( $M_1$ ) este activ farmacodinamic. Există diferențe cantitative interindividuale considerabile între ceilalți metaboliți. Până în prezent, în urină 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 izoenzimei CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului și a metabolitului său activ.

### *Eliminare*

Tramadolul și metaboliții săi se excretă aproape în totalitate (90%) pe cale renală; restul se excretă prin fecale. La pacienții cu afectarea funcției hepatice și renale, timpul de înjumătățire este crescut, 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 peste 75 ani, concentrațiile plasmatice maxime sunt ușor crescute, iar timpul de înjumătățire prelungit; de aceea, este necesară ajustarea dozelor și a intervalului dintre doze.

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, eficientă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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 după doze repetate, efectuate la șobolani și câini, au evidențiat ca organ țintă al toxicității tramadolului, ficatul, la doze de 10 ori mai mari decât cele recomandate la om.

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

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea genotoxicității și carcinogenității.

Studiile efectuate la șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect teratogen al tramadolului. Totuși 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

Hipromeloză 100000

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Polividonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### *Film*

Hipromeloză 6 cPs

Talc

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)



Oxid galben de fer (E172).

## **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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6137/2014/01  
6138/2014/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2014