

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MABRON 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține clorhidrat de tramadol 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari nr.4, corp galben și capul verde-închis care conțin o pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerilor acute sau cronice, de intensitate moderată până la severă

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de tramadol trebuie individualizată în funcție de severitatea durerii și de răspunsul terapeutic.

Se administrează oral, uzual de două ori pe zi. Capsulele se înghit întregi cu o cantitate suficientă de lichid, independent de orarul meselor. În general, ar trebui să fie aleasă cea mai mică doză eficientă de analgezic.

Adulți și copii peste 12 ani:

Doza inițială uzuală este de 50-100 mg (1-2 capsule *MABRON capsule*), doză ce poate fi repetată la intervale de 4-6 ore, în funcție de severitatea bolii, fără a depăși 400 mg pe zi. În dureri acute, doza inițială necesară este de obicei de 100 mg, iar în dureri cronice doza inițială este de 50 mg.

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.

Vârstnici: nu sunt necesare reduceri ale dozelor la pacienți cu vârsta între 65 și 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.

Pacienții cu insuficiență renală/ pacienți aflați în program de dializă sau cu insuficiență hepatică:

Eliminarea tramadolului este întârziată la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică. La acești pacienți trebuie luată în considerare, cu atenție sporită, creșterea intervalului între doze, în concordanță cu necesitățile pacienților. Pacienții cu disfuncții hepatice necesită reducerea dozelor (trebuie evitate dozele maxime zilnice).

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele se administrează întregi, cu o cantitate suficientă de lichid.

Durata de administrare

Tramadol trebuie administrat în nici un caz mai mult decât este absolut necesar. Dacă tratamentul durerii pe termen lung cu tramadol este necesară, având în vedere natura și gravitatea bolii, monitorizarea atentă și regulată trebuie efectuate (dacă este necesar cu pauze de tratament), pentru a stabili dacă și în ce măsură este necesară continuarea tratamentului.

Copii cu vârsta mai mică de 12 ani:

Eficacitatea și siguranța administrării de tramadol la copii sub 12 ani nu a fost stabilită, astfel încât nu este recomandată administrarea de *MABRON capsule* la copii.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- insuficiență hepatică și/sau renală severe;
- 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 necontrolată;
- sarcină și alăptare;
- copii sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tramadolul trebuie utilizat cu prudență în caz de dependență la opioide, traumatisme craniene, șoc, tulburări ale stării de conștiință de etiologie neprecizată, tulburări respiratorii sau ale centrului respirator, presiune intracraniană crescută.

La pacienții cu dependență la opioide, medicamentul trebuie utilizat cu precauție. La pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la opiacee administrarea de tramadol se face cu prudență.

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 (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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune). Pacienții cu epilepsie sau cei predispuși la convulsii trebuie tratați cu tramadol numai dacă este absolut necesar.

Trebuie avut grijă la tratarea pacienților cu depresie respiratorie, sau în cazul administrării concomitent de medicamente deprimante ale SNC (vezi pct 4.5), sau în cazul în care doza recomandată este depășită semnificativ (vezi pct. 4.9) și posibilitatea de deprimare respiratorie nu poate fi exclusă în aceste situații.

Tramadolul are un potențial mic de a dezvolta dependență. În cazul tratamentului de lungă durată, se pot dezvolta toleranța și dependența fizică și psihică. La pacienții cu tendință la consum de droguri sau dependență, tratamentul cu Mabron trebuie administrat numai intervale scurte de timp, sub supraveghere medicală atentă.

Mabron 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tramadolul nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitorii de monoaminoxidază (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, tetrahidrocanabinol).

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

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

- clonie spontană,
- mișcări clonice induse sau mișcări clonice oculare cu agitație și transpirație foarte abundentă
- tremor sau hiperreflexivitate,
- hipertonie și temperatură a corpului > 38°C și mișcări clonice induse sau mișcări clonice oculare.

Oprirea administrării medicamentelor serotonergice 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 opioidului petidină. Același tip de interacțiuni (inclusiv pentru inhibitorii selectivi ai MAO A și B și pentru linezolid) nu pot fi excluse și la administrarea de Tramadol.

Administrarea concomitentă de tramadol și alte medicamente cu acțiune centrală (incluzând alți derivați opioizi, benzodiazepine, barbiturice, alte anxiolitice, hipnotice, antidepressive sedative, antihistaminice sedative, neuroleptice, medicamente antihipertensive cu acțiune centrală, baclofen și alcool etilic) poate potența efectele deprimante asupra SNC, inclusiv deprimarea funcției respiratorii.

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

Administrarea simultană a carbamazepinei scade marcat concentrațiile serice de tramadol, într-o asemenea măsură încât pot să apară o reducere a eficacității analgezice și o durată mai scurtă de acțiune.

Asocierea antagoniști/agoniști micști (de exemplu buprenorfină, nalbufină, pentazocină) și tramadol nu este recomandată deoarece teoretic, este posibil ca efectul analgezic al agonistului pur să fie atenuat în aceste situații și să apară un sindrom de întrerupere.

Au fost raportate cazuri izolate de interacțiuni cu anticoagulantele cumarinice (warfarina) ducând la o creștere a International Normalised Ratio (INR) și, de aceea, este necesară precauție atunci când se inițiază tratamentul cu tramadol la pacienții tratați cu anticoagulante.

Într-un număr limitat de studii, administrarea perioperatorie de antoemetic ondasetron (antagonist 5-HT₃), a crescut necesarul de tramadol la pacienții cu dureri postoperatorii.

Absorbția metilxantinei poate fi întârziată.

Ritonavirul poate crește concentrația de tramadol.

Medicamentele care inhibă izoenzima CYP3A4, cum sunt ketoconazolul și eritromicina, pot scădea metabolizarea tramadolului (N-demetilare) și, probabil, și a metabolitului său activ O-demetilat.

Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu a fost evaluată (vezi pct. 5.2).

Scade concentrația plasmatică a ciprofloxacinei.

Crește toxicitatea digoxinei.

Antagonizează efectul domperidonei și metoclopramidului la nivelul tractului gastrointestinal.

Cimetidina inhibă metabolizarea tramadolului (crește concentrația plasmatică a tramadolului).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există suficiente date pentru evaluarea efectului teratogen al tramadolului atunci când se administrează în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect teratogen, dar la doze mari a apărut fetotoxicitate din cauza toxicității materne (vezi pct. 5.3).

Tramadolul traversează placentă; ca urmare, similar altor analgezice opioide, utilizarea cronică de tramadol în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate induce apariția unui sindrom de întrerupere la nou-născut. La finalul sarcinii, dozele mari, chiar în cazul unui tratament de scurtă durată, pot induce depresie respiratorie la nou-născut.

Nu există suficiente informații privind siguranța administrării tramadolului în sarcină la om; ca urmare, tramadolul nu trebuie utilizat la gravide.

Alăptarea

Tramadolul și metaboliții săi se regăsesc în cantități mici în laptele matern.

Tramadolul nu trebuie administrat în timpul alăptării.

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

MABRON capsule poate produce somnolență și scăderea reactivității reflexe, ce pot fi potențate de consumul de alcool, antihistaminice și alte medicamente deprimante ale SNC.

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

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)

Aparate și sisteme	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice	Rare	<ul style="list-style-type: none">- 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
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	- vertij
	Frecvente	- cefalee - somnolență
	Rare	- modificarea apetitului - parestezii - tremurături - depresie respiratorie - convulsii epileptiforme - contracții musculare involuntare - coordonare anormală - sincopă
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	- hipoglicemie
Tulburări oculare	Rare	- vedere încețoșată
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	- afectarea ritmității cardiace: palpitații, tahicardie, stare de leșin, colaps cardiovascular
	Rare	- bradicardie - creșterea tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	- dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	- greață
	Frecvente	- vărsătură - constipție - xerostomie
	Mai puțin frecvente	- râgâială, diaree, discomfort gastric
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	- creșterea transaminazelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	- transpirații
	Rare	- mâncărime, rash, flushing
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	- scăderea forței musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	- disurie și reducerea diurezei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	- fatigabilitate
	Rare	- reacții alergice (dispnee, bronchospasm, wheezing, edem angioneurotic, edem cutanat) - anafilaxie

¹ Aceste reacții adverse pot să apară în cazul administrării intravenoase sau la pacienți supuși unui stres fizic.

² După administrarea de tramadol pot să apară reacții adverse psihice, care pot varia ca intensitate și natură de la o persoană la alta (în funcție de personalitate și de durata tratamentului). Acestea includ modificări ale dispoziției (de regulă exaltare, ocazional disforie), modificări ale activității (de regulă inhibare, ocazional creștere) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu tulburări ale comportamentului decizional, tulburări de percepție).

Administrarea de lungă durată a tramadolului poate cauza dependență (vezi pct. 4.4).

Pot să apară următoarele simptome de întrerupere, similare celor care apar în cazul întreruperii administrării opioidelor: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastrointestinale.

Au mai fost observate foarte rar: atac de panică, anxietate severă, halucinații, parestezie, tinitus și manifestări SNC neobișnuite.

Convulsiile de tip epileptic sunt rare și apar în principal după administrarea de doze mari de tramadol sau după administrarea concomitentă de medicamente care pot scădea pragul convulsivant sau care induc *per se* convulsii cerebrale (de exemplu antidepressive sau antipsihotice, vezi pct. 4.5).

S-a raportat, de asemenea, agravarea astmului bronșic, deși nu s-a stabilit o legătură cauzală. A fost raportată deprimare respiratorie. Dacă dozele recomandate sunt depășite cu mult și dacă se administrează concomitent alte substanțe cu efect deprimant la nivel central (vezi pct. 4.5) poate apărea deprimarea respiratorie.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

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

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Manifestări clinice

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, colaps cardiocirculator șoc hipovolemic, tulburări ale conștienței până la comă.

Tratament

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

Tratamentul supradozajului cu *MABRON capsule* 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: derivați naturali din opiu, alte opioide. codul ATC: N02AX02.

Mecanism de acțiune

Tramadolul este un analgezic opioid cu acțiune centrală. Acționează ca agonist neselectiv al receptorilor opioizi μ , κ și δ , având o afinitate mai mare pentru receptorii μ . Alt mecanism de acțiune care contribuie la efectul analgezic este inhibarea recaptării noradrenalinei și amplificarea eliberării serotoninei.

Tramadolul are și acțiune antitusivă prin mecanism central.

Dozele uzuale de tramadol nu deprimă respirația, spre deosebire de morfină; de asemenea nu afectează motilitatea gastro-intestinală iar riscul dependenței este mic.

Efectele asupra sistemului cardio-vascular sunt ne semnificative.

Potența tramadolului este de 1/10-1/6 față de cea a morfinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția tramadolului după administrarea orală este independentă de aportul concomitent de alimente. După administrarea orală metabolizarea tramadolului la primul pasaj hepatic este de maxim 30%.

Distributie

Tramadolul se distribuie bine în țesuturi. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 20%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 2,7 l/kg.

Tramadolul traversează bariera hemato-encefalică și feto-placentară. Se excretă în cantitate mică în laptele matern.

Metabolizare

Tramadolul este metabolizat la nivel hepatic. Unul dintre metaboliți este activ biologic. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al tramadolului și al metabolitului activ sunt de aproximativ 6 ore, respectiv 7,4 ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este prelungit la pacienții cu insuficiență renală.

Eliminare

Tramadolul și metaboliții săi sunt eliminați aproape în totalitate pe cale renală.

Relația dintre concentrația plasmatică și efectul analgezic este dependentă de doză, dar există o variabilitate individuală.

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 doză unică sau doze repetate, efectuate la rozătoare 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 feto-placentară.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Croscarmeloză sodică
Povidonă
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

Corpul capsulei
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Galben de chinolină (E 104)

Cap
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Galben de chinolină (E 104)
Albastru briliant (E 133)

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 un blister din folie PVC/Al a 10 capsule
Cutie cu 2 blistere din folie PVC/Al a câte 10 capsule
Cutie cu 10 blistere din folie PVC/Al a câte 10 capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MEDOCHEMIE LTD.
1-10 Constantinopoleus St., 3011, Limassol, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8728/2016/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2016

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