

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tramadol 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de tramadol 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu corpul de culoare alba și capul de culoare albastră. Capsulele conțin o pulbere de culoare alba.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerii moderate până la severe la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și mai mult.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și sensibilitatea individuală a pacientului. În general, trebuie selectată cea mai mică doză eficientă care asigură efectul analgezic. Nu trebuie depășită doza zilnică totală de 400 mg substanță activă, cu excepția cazurilor speciale.

Dacă nu a fost prescris altfel, Tramadol trebuie administrat după cum urmează:

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste:

Durere acută: de obicei, este necesară o doză inițială de 100 mg, care poate fi urmată de doze de 50 sau 100 mg la intervale de 4-6 ore, iar durata tratamentului trebuie adaptată necesităților clinice (vezi pct. 5.1).

Durerea asociată cu afecțiuni cronice: se recomandă o doză inițială de 50 mg, urmată de titrarea dozei, în funcție de severitatea durerii. Necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată la intervale regulate, deoarece s-au raportat sindrom de întrerupere și dependență (vezi pct. 4.4).

Copii

Tramadol capsule nu este adecvat pentru copiii cu vârsta sub 12 ani.

Pacienți vârstnici

De obicei, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de până la 75 ani fără insuficiență hepatică sau renală manifestă clinic. La pacienții vârstnici cu vârsta peste 75 ani, eliminarea poate fi prelungită. Prin urmare, dacă este necesar, intervalul între administrări trebuie extins în funcție de necesitățile pacientului.

Pacienți cu insuficiență renală/dializă și insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică, eliminarea tramadolului este întârziată. La acești pacienți, trebuie luată în considerare cu precauție prelungirea intervalelor între administrări, în funcție de necesitățile pacientului.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Capsulele trebuie administrate întregi, fără a fi divizate sau mestecate, cu suficient lichid, cu sau fără alimente.

Durata administrării

Tramadol nu trebuie administrat în niciun caz mai mult decât este absolut necesar. Dacă este necesar tratament îndelungat al durerii cu Tramadol, având în vedere natura și severitatea bolii, trebuie efectuată o monitorizare atentă și regulată (dacă este necesar, cu întreruperi în tratament) pentru a se stabili dacă și în ce măsură este necesar tratamentul ulterior.

4.3 Contraindicații

Tramadol este contraindicat:

- În caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- În caz de intoxicație acută cu alcool, hipnotice, analgezice, opioide sau alte medicamente psihotrope.
- La pacienții care administrează inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO) sau care au fost tratați cu inhibitori MAO în ultimele 14 zile (vezi pct. 4.5).
- La pacienții cu epilepsie care nu este controlată în mod adecvat de tratament.
- Pentru utilizare în tratamentul sindromului de întrerupere a opioidelor.

4.4 Atenționări și precauții special de utilizare

Tramadol poate fi utilizat doar cu precauție specială la pacienții dependenți de opiacee, la pacienții cu traumatisme craniene, șoc, un nivel redus de conștiență de origine incertă, tulburări ale centrului respirator sau funcției respiratorii, creșterea presiunii intracraniane.

La pacienții sensibili la opiacee, produsul trebuie utilizat doar cu precauție.

La pacienții tratați cu tramadol în dozele recomandate au fost raportate convulsii. Riscul poate crește când dozele de tramadol depășesc limita recomandată pentru doza zilnică (400 mg). În plus, tramadolul poate crește riscul de convulsii la pacienții care administrează alte medicamente care scad pragul convulsiv (vezi pct. 4.5). Pacienții cu epilepsie sau cei predispuși la convulsii trebuie tratați cu tramadol numai dacă există circumstanțe convingătoare.

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu deprimare respiratorie sau care administrează concomitent medicamente cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.5) sau dacă doza recomandată este depășită în mod semnificativ (vezi pct. 4.9), deoarece nu se poate exclude posibilitatea deprimării respiratorii în aceste situații.

Tulburări respiratorii legate de somn

Opioidele pot provoca tulburări de respirație legate de somn, inclusiv apneea centrală în somn (CSA) și hipoxemie asociată somnului. Consumul de opioide crește riscul de CSA într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă CSA, se va lua în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Sindrom serotoninergic

Sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat tramadol în asociere cu alți agenți serotoninergici sau cu tramadol în monoterapie (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Dacă tratamentul concomitent cu alți agenți serotoninergici este justificat din punct de vedere clinic, se recomandă observarea atentă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și a creșterilor dozei.

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale statusului psihic, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie luată în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor. Oprirea administrării medicamentelor serotoninergice duce, de obicei la o îmbunătățire rapidă

Se poate dezvolta toleranță, dependență psihică și fizică, mai ales după o utilizare îndelungată. La pacienții cu tendințe de abuz sau de dependență de droguri, tratamentul cu tramadol trebuie efectuat numai pe perioade scurte, sub supraveghere medicală strictă.

Tramadol nu este adecvat pentru utilizare în calitate de substituent la pacienții dependenți de opioide. Deși este un agonist opioid, tramadoul nu poate suprima simptomele sindromului de întrerupere la morfină.

Administrarea concomitentă a tramadolului cu medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamentele asociate, poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie de prescriere a tramadolului concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc despre aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Atunci când un pacient nu mai necesită terapie cu tramadol, poate fi recomandată reducerea treptată a dozei pentru a preveni simptomele de întrerupere.

Metabolizare prin intermediul CYP2D6

Tramadolul este metabolizat de către enzima hepatică CYP2D6. Dacă un pacient are o deficiență sau lipsă completă a acestei enzime, un efect analgezic adecvat poate să nu fie atins. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate prezenta această deficiență. Cu toate acestea, în cazul în care pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există riscul de a dezvolta reacții adverse cauzate de toxicitatea opiaceelor, chiar și la dozele prescrise în mod obișnuit.

Simptomele generale ale toxicității opiaceelor includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și inapetență. În cazuri severe, acest lucru poate include simptome de deprimare circulatorie și respiratorie, care pot pune viața în pericol și foarte rar pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferite populații sunt prezentate mai jos:

Populația	Prevalența %
Africană/Etiopiană	29%
Americană de origine africană	3.4% până la 6.5%
Asiatică	1.2% până la 2%
Caucaziană	3.6% până la 6.5%
Greacă	6.0% Ungară 1.9%
Nord-europeană	1% până la 2%

Utilizarea la copii în perioada postoperatorie

În literatura publicată au existat raportări despre faptul că tramadolul, administrat postoperator la copii după amigdalectomie și/sau adenoidectomie pentru apnee obstructivă în somn, a condus la apariția

reacțiilor adverse rare, dar care au amenințat viața. Se recomandă precauție deosebită atunci când tramadolul este administrat copiilor pentru ameliorarea durerii postoperatorii și ar trebui să fie însoțit de o monitorizare atentă a simptomelor de toxicitate a opiaceelor, inclusiv a deprimării respiratorii.

Copii cu funcția respiratorie compromisă

Tramadolul nu este recomandat pentru utilizare la copiii la care funcția respiratorie poate fi compromisă, inclusiv cu tulburări neuromusculare, afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, infecții ale căilor respiratorii superioare sau infecții pulmonare, traumatisme multiple sau care au fost supuși procedurilor chirurgicale extinse. Acești factori pot agrava simptomele toxicității opiaceelor.

Insuficiență suprarenală

Analgezicele opioide pot provoca ocazional insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale acute sau cronice pot include de ex. dureri abdominale severe, greață și vărsături, tensiune arterială scăzută, oboseală extremă, scăderea poftei de mâncare și scădere în greutate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tramadol nu trebuie administrat concomitent cu inhibitori ai MAO (vezi pct. 4.3).

La pacienții tratați cu inhibitori MAO timp de 14 zile anterioare utilizării opioidului petidină, s-au observat interacțiuni cu pericol pentru viață din partea sistemului nervos central, funcției respiratorii și cardiovasculare. Aceleași interacțiuni cu inhibitorii MAO nu pot fi excluse în timpul tratamentului cu Tramadol.

Administrarea concomitentă de Tramadol cu alte medicamente cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central, inclusiv alcool, poate potența efectele din partea sistemului nervos central (vezi pct. 4.8).

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamente înrudite, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces datorită efectului aditiv de deprimare a sistemului nervos central. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor farmacocinetice existente au demonstrat, că datorită administrării concomitente sau anterioare a cimetidinei (inhibitor enzimatic), este puțin probabil să apară interacțiuni clinic relevante.

Administrarea concomitentă sau anterioară a carbamazepinei (inductor enzimatic) poate reduce efectul analgezic și poate scurta durata acțiunii.

Tramadolul poate induce convulsii și creșterea potențialului de inducere a convulsiilor al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), inhibitorilor recaptării serotoninei-norepinefrinei (SNRI), antidepressivelor triciclice, antipsihoticelor și a altor medicamente care scad pragul convulsiv (cum ar fi bupropiona, mirtazapina, tehradrocannabinolul).

Utilizarea terapeutică concomitentă a tramadolului cu medicamente serotonergice, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (SNRI), inhibitori MAO (vezi pct. 4.3), antidepressive triciclice și mirtazapină poate provoca sindromul serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Se recomandă prudență în timpul tratamentului concomitent cu tramadol și derivați cumarinici (de exemplu, warfarină), datorită raportării creșterii INR cu hemoragie majoră și echimoze la unii pacienți.

Alte substanțe active despre care se știe că inhibă CYP3A4, cum ar fi ketoconazolul și eritromicina, pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilarea), probabil, și metabolizarea metabolitului activ O-demetilat. Importanța clinică a unei astfel de interacțiuni nu a fost studiată (vezi pct. 4.8).

Într-un număr limitat de studii, administrarea pre- sau postoperatorie a ondansetronului - antagonist al 5-HT3 cu acțiune antiemetică, a crescut necesitatea de tramadol la pacienții cu durere postoperatorie.

â

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile cu tramadol la animale au evidențiat, la doze foarte mari, efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalitate neonatală. Tramadolul traversează bariera placentară. Există dovezi inadecvate privind siguranța tramadolului în timpul sarcinii la om. Prin urmare, Tramadol nu trebuie utilizat la femeile gravide.

Tramadolul, administrat înainte sau în timpul nașterii, nu afectează contractilitatea uterină. La nou-născuți poate provoca modificări ale frecvenței respiratorii, care, de obicei, nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Utilizarea cronică în timpul sarcinii poate duce la simptome de sevraj la nou-născut.

Alăptarea

Aproximativ 0,1% din doza maternă de tramadol se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, o doză zilnică orală maternă de până la 400 mg corespunde unei cantități medii de tramadol ingerate de sugarii hrăniți la sân de 3% din doza maternă ajustată la greutatea corporală. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, în mod alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. Întreruperea alăptării nu este, în general, necesară după o singură doză de tramadol.

Fertilitatea

Supravegherea în perioada post-marketing nu sugerează un efect al tramadolului asupra fertilității. Studiile la animale nu au elucidat un efect al tramadolului asupra fertilității.

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

Chiar la administrarea în conformitate cu instrucțiunile de dozare, Tramadol poate provoca reacții adverse cum ar fi somnolență și amețeli și, prin urmare, poate afecta reacțiile conducătorilor auto și ale operatorilor de mașini. Acest lucru se aplică în special în caz de asociere cu alte substanțe psihotrope, în special alcool.

4.8 Reacții adverse

La evaluarea reacțiilor adverse, frecvențele sunt definite după cum urmează:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Foarte rare ($< 1/10,000$)
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi definită reieșind din datele disponibile).

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt greața și amețelile, ambele apărând la mai mult de 10% de pacienți.

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
--	-----------------------------	------------------	--------------------------------	-------------	-------------------------------------

Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții alergice (de exemplu, dispnee, bronhospasm, respirație șuierătoare, angioedem) și anafilaxie.	
Tulburări metabolice și de nutriție				Modificări ale apetitului alimentar	Hipoglicemie
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie, tulburări de somn, delir, anxietate și coșmaruri. Reacțiile adverse psihice, care pot să apară după administrarea de tramadol, variază individual în intensitate și natura acestora (în funcție de personalitate și de durata tratamentului). Acestea includ modificări de dispoziție (de obicei, euforie ocazional disforie), modificări de activitate (de obicei, suprimare, ocazional - creștere) și	

				<p>modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu, capacitate decizională, tulburări de percepție). Se poate produce dependență de medicament.</p> <p>Simptomele sindromului de sevraj a medicamentului, similare cu cele apărute în timpul întreruperii opiaceelor, pot apărea după cum urmează: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastrointestinale.</p> <p>Alte simptome, care au fost foarte rar observate la întreruperea tratamentului cu tramadol includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezii, tinitus și simptome neobișnuite din partea sistemului nervos central (de exemplu, confuzie, iluzii, depersonalizare, derealizare, paranoie).</p>	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Cefalee, somnolență		Parestezie, tremor, contracții musculare involuntare,	Sindrom serotoninergic

				coordonare anormală a mișcărilor, sincopă, tulburări de vorbire, convulsii epileptiforme Convulsiile au apărut în special după administrarea de doze mari de tramadol sau după tratamentul concomitent cu medicamente care pot reduce pragul convulsiv (vezi pct. 4.4 și 4.5).	
Tulburări oculare				Mioză, midriază, vedere încețoșată	
Tulburări cardiace			Afectarea reglării sistemului cardiovascular (palpitații, tahicardie). Aceste reacții adverse pot apărea în special la administrarea intravenoasă și la pacienții care sunt stresați fizic.	Bradycardie	
Tulburări vasculare			Afectarea reglării sistemului cardiovascular (hipotensiune posturală sau colaps cardiovascular). Aceste reacții adverse pot apărea în special la administrarea intravenoasă și la pacienții care sunt stresați fizic.		
Tulburări respiratorii,				Deprimare respiratorie,	Sughit

toracice și mediastinale				dispnee. La depășirea considerabilă a dozelor recomandate și în caz de administrare concomitentă a altor substanțe cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.5), poate apărea deprimare respiratorie. A fost raportată agravarea astmului bronșic, deși o relație de cauzalitate nu a fost stabilită.	
Tulburări gastrointestinale	Greață	Vărsături, constipație, xerostomie	Eructație, disconfort gastrointestinal (senzație de presiune gastrică, meteorism), diaree.		
Tulburări hepatobiliare					În câteva cazuri izolate, a fost raportată o creștere a valorilor enzimelor hepatice în legătură temporală cu utilizarea terapeutică a tramadolului.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză	Reacții cutanate (de exemplu, prurit, hiperemia pielii, urticarie)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului				Slăbiciune motorie	

conjunctiv					
Tulburări renale și ale căilor urinare				Tulburări de micțiune (disurie și retenție urinară).	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate			
Investigații diagnostice				Creșterea tensiunii arteriale	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

În principiu, în caz de supradozaj cu tramadol sunt anticipate simptome similare celor apărute în caz de supradozaj al altor analgezice cu acțiune centrală (opioide). Acestea includ, în special, mioză, vărsături, colaps cardiovascular, tulburări de conștiență până la comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator. Sindromul serotoninergic a fost, de asemenea, raportat.

Tratament

Se aplică măsurile de urgență generale. Menținerea permeabilității tractului respirator (aspirație!), menținerea funcției respiratorii și circulatorii în dependență de simptome. Antidotul pentru deprimarea respiratorie este naloxona. În studiile pe animale, naloxona nu a avut efect asupra convulsiilor. În astfel de cazuri, trebuie administrat diazepam intravenos.

În caz de ingerare pe cale orală, decontaminarea gastrointestinală cu cărbune activat sau prin lavaj gastric este recomandată numai în decurs de primele 2 ore după administrarea de tramadol. Decontaminarea gastrointestinală ulterioară poate fi utilă în caz de intoxicație cu cantități excepțional de mari sau formulări cu eliberare prelungită.

Tramadolul este eliminat în măsură minimă din serul sanguin prin hemodializă sau hemofiltrare. De aceea, tratamentul supradozajului acut cu Tramadol doar prin hemodializă sau hemofiltrare nu este adecvat pentru detoxifiere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Tramadolul este un analgezic opioid cu acțiune centrală. Este un agonist pur neselectiv al receptorilor opioizi μ , δ și κ cu o afinitate mai mare pentru receptorul μ . Alte mecanisme care pot

contribui la efectul său analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale a noradrenalinei și sporirea eliberării serotoninei.

Eficacitate și siguranță clinică

Tramadolul are efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, dozele analgezice de tramadol într-un diapazon vast nu au efect de deprimare respiratorie. De asemenea, motilitatea gastrointestinală este mai puțin afectată. Efectele asupra sistemului cardiovascular tind să fie ușoare. Potența tramadolului a fost raportată a fi 1/10 (o zecime) până la 1/6 (o șesime) din cea a morfinei.

Copii și adolescenți

Efectele administrării enterale și parenterale a tramadolului au fost studiate în studii clinice care au implicat mai mult de 2000 de pacienți pediatrici cu vârste cuprinse între nou-născuți și 17 ani. Indicațiile privind tratamentul durerii studiate în aceste studii includ durerea postoperatorie (în special, abdominală), durerea după extracția chirurgicală a dinților, durerea datorată fracturilor, combuștiilor și traumatismelor, precum și alte afecțiuni dureroase care pot necesita tratament analgezic timp de cel puțin 7 zile.

În doze unice de până la 2 mg/kg sau doze repetate de până la 8 mg/kg pe zi (până la maxim 400 mg pe zi), eficacitatea tramadolului s-a dovedit a fi superioară față de placebo și superioară sau egală cu cea a paracetamolului, nalbufinei, petidinei sau morfinei în doză mică. Studiile efectuate au confirmat eficacitatea tramadolului. Profilul de siguranță al tramadolului a fost similar la pacienții adulți și copii cu vârsta peste 1 an și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aproximativ 90% din tramadol este absorbit după administrarea orală. Biodisponibilitatea tramadolului oral este mare (aproximativ 70%) în comparație cu alte analgezice opioide. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 1 până la 2 ore.

Timpul de înjumătățire al fazei de eliminare terminală ($t_{1/2\beta}$) a fost 6,0 + 1,5 ore la voluntarii tineri. Farmacocinetica tramadolului prezintă o dependență redusă de vârstă, modificările minime fiind irelevante din punct de vedere terapeutic. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, $t_{1/2\beta}$ a fost de 6,5 + 1,7 ore la administrare orală. La voluntari cu vârsta peste 75 de ani, $t_{1/2\beta}$ a fost de 7,0 + 1,6 ore la administrarea orală.

Deoarece tramadolul este eliminat atât metabolic, cât și renal, timpul de înjumătățire terminal $t_{1/2\beta}$ poate fi prelungit în cazul insuficienței hepatice sau renale. Cu toate acestea, creșterea valorilor $t_{1/2\beta}$ este relativ scăzută dacă cel puțin unul dintre aceste organe funcționează normal. La pacienții cu ciroză hepatică $t_{1/2\beta}$, tramadolul a fost o medie de 13,3 + 4,9 ore; la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 5ml/min) a fost de 11,0 + 3,2 ore.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tramadolului și O-desmetiltramadolului după administrarea orală în doză unică și în doze repetate la subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani s-a dovedit a fi în general similară cu cea a adulților în caz de ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală, dar cu o variabilitate interindividuală mai mare la copiii cu vârsta de 8 ani și mai mici.

La copiii cu vârsta mai mică de 1 an, farmacocinetica tramadolului și O-desmetiltramadolului a fost studiată, însă nu a fost complet caracterizată. Informațiile din studiile care includ această grupă de vârstă indică faptul că rata de formare a O-desmetiltramadolului prin intermediul CYP2D6 crește continuu la nou-născuți și se presupune că nivelurile similare celor observate la adulți ale activității CYP2D6 sunt atinse la vârsta de aproximativ 1 an. În plus, sistemele imature de glucuronidare și funcția renală imatură pot duce la eliminarea și acumularea lentă a O-desmetiltramadolului la copiii cu vârsta sub 1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

La administrarea repetată orală și parenterală a tramadolului timp de 6 - 26 săptămâni la șobolani și câini și la administrarea orală timp de 12 luni la câini, studiile hematologice, clinico-chimice și histologice nu au evidențiat nicio modificare determinată de substanță. Manifestările din partea sistemului nervos central au apărut numai după doze mari considerabil peste intervalul terapeutic: agitație, salivare, convulsii și creștere redusă în greutate. Șobolani și câinii au tolerat doze orale de 20 mg/kg și, respectiv, 10 mg/kg, iar câinii - doze rectale de 20 mg/kg fără nici o reacție.

La șobolani, dozele de tramadol de la 50 mg/kg/zi și mai mari au cauzat efecte toxice la femele și creșterea mortalității la nou-născuți. La descendenți retardul a apărut sub formă de tulburări de osificare și întârzierea deschiderii vaginului și ochilor. Fertilitatea masculină nu a fost afectată. După doze mai mari (de la 50 mg/kg și zi în sus), femelele au prezentat o rată redusă a sarcinii. La iepuri au apărut efecte toxice la femele la doze de la 125 mg/kg în sus și anomalii scheletice la descendenți.

În unele sisteme de testare *in vitro* s-au evidențiat efecte mutagene. Studiile *in vivo* nu au evidențiat astfel de efecte. Conform cunoștințelor disponibile până în prezent, tramadolul poate fi clasificat ca non-mutagen.

Studii privind potențialul tumorigen al clorhidratului de tramadol au fost efectuate la șobolani și șoareci. Studiul la șobolani nu a evidențiat nicio creștere a incidenței tumorilor determinată de substanță. În studiul la șoareci s-a observat o incidență crescută a adenoamelor de celule hepatice la masculi (o creștere nesemnificativă, dependentă de doză, de la 15 mg/kg în sus) și o creștere a tumorilor pulmonare la femele în toate grupurile de doze (semnificativă, dar nu dependentă de doză).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutulcapsulei

Celuloză microcristalină

Amidon glicolat de sodiu

Talc

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Indigo carmină (E132)

Gelatina

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (PVC film/folie Alu): 20 capsule, în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27734

9. DATA AUTORIZĂRII

06.05.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>