



AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 5818/2005/01

Anexa 2

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

K-Alma 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

Capsule.

Capsule mărimea 2, culoarea capacului/corpului: verde opac, conținând o pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4.DATE CLINICE

4.1.Indicații terapeutice

Tratamentul durerilor acute sau cronice, de intensitate moderată până la severă (nevralgie, durere reumatică, migrenă, lumbago, traumatism vertebro-medular, status post-traumatic, durere dentară, sindroame vertebrale etc.). Intervenții terapeutice sau diagnostice dureroase, status post-operator, durere malignă.

K-Alma este indicat la adulți și copii cu vârsta mai mare de 12 ani.

4.2.Doze și mod de administrare

Doza trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și în concordanță cu răspunsul terapeutic al fiecărui pacient în parte. În general, trebuie aleasă doza cea mai mică eficientă pentru analgezie.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Pentru utilizare orală:

Durere acută

Doza inițială este 50-100 mg în funcție de intensitatea durerii. Aceasta poate fi urmată de doze de 50 mg sau 100 mg, administrate nu mai frecvent de o dată la 4 ore, iar durata tratamentului trebuie să corespundă necesităților clinice. Nu trebuie depășită o doză zilnică totală de 400 mg, cu excepția situațiilor clinice speciale.



Durere asociată cu afecțiuni cronice

Se utilizează o doză inițială de 50 mg și apoi se crește doza în funcție de severitatea durerii. Doza inițială poate fi urmată la nevoie de 50-100 mg la fiecare 4 până la 6 ore. Dozele recomandate sunt cu caracter informativ. Pacienților trebuie să li se administreze întotdeauna cea mai mică doză care determină controlul eficace al durerii. Nu trebuie depășită o doză zilnică totală de 400 mg, cu excepția situațiilor clinice speciale. Necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată la intervale regulate, deoarece s-au raportat simptome de întrerupere și dependență (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este de regulă necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta sub 75 ani, fără insuficiență hepatică sau renală clinic manifeste. La pacienții vârstnici cu vârsta peste 75 ani eliminarea medicamentului poate fi prelungită. Ca urmare, dacă este necesar, trebuie crescut intervalul între doze în concordanță cu necesitățile pacienților.

Insuficiență renală/pacienți aflați în program de dializă și 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.

Insuficiență renală

Trebuie utilizată doza uzuală inițială. Pentru pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min, intervalul dintre doze trebuie crescut la 12 ore. Tramadolul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 10 ml/min).

Deoarece tramadolul este eliminat foarte lent prin hemodializă sau hemofiltrare, de regulă nu este necesară administrarea postdializă pentru menținerea analgeziei.

Insuficiență hepatică

Trebuie utilizată doza uzuală inițială, dar în insuficiența hepatică intervalul dintre doze trebuie crescut la 12 ore și doza trebuie redusă dacă este cazul. Tramadolul nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii cu vârsta mai mică de 12 ani

Medicamentul nu trebuie utilizat.

Mod de administrare

K-Alma se administrează oral, cu o cantitate suficientă de apă, indiferent de orarul meselor.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la tramadol și la oricare dintre excipienți.
- Intoxicație acută cu alcool, hipnotice, analgezice, opioizi și medicamente psihotrope.
- Pacienți care iau inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau care au luat asemenea medicamente în ultimele 14 zile.
- Epilepsie necontrolată terapeutic.

Este contraindicat la copii cu vârsta mai mică de 12 ani.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

K-Alma trebuie folosit numai după evaluarea raportului beneficiu/risc și numai în prezența unor măsuri de precauție riguroase:

- la pacienții cu dependență de opioide;
- stare de conștiență alterată de etilogie necunoscută, șoc;



- disfuncție a centrului respirator sau a funcției respiratorii;
- presiune intracraniană crescută, traumatism cranio-cerebral, afecțiune cerebrală;
- disfuncție renală sau hepatică.

Acest medicament trebuie folosit cu precauție la pacienții cu sensibilitate cunoscută la opioizi.

Au fost raportate convulsii la pacienții tratați cu doze uzuale de tramadol. Creșterea riscului este asociată cu administrarea unor doze zilnice mai mari decât cele recomandate (400 mg). Tramadol poate crește riscul apariției convulsiilor atunci când este asociat cu medicamente cunoscute pentru scăderea pragului convulsivant (vezi pct. 4.5). Pacienții cu istoric de epilepsie sau cu susceptibilitate la convulsii trebuie tratați cu tramadol doar dacă este absolută nevoie.

Tramadol are un potențial redus de a genera dependență. În cazul utilizării îndelungate pacienții pot să dezvolte toleranță, precum și dependență fizică și psihică. La doze recomandate, sindromul de sevraj a fost raportat la 1 din 8000 de pacienți. La pacienții cu tendință la abuz medicamentos sau dependență de medicamente, tratamentul cu K-Alma trebuie făcut numai pe perioade scurte și sub strictă supraveghere medicală.

Se recomandă administrarea de K-Alma cu prudență la pacienții cu dureri abdominale acute nediagnosticate. Acest medicament poate înlătura simptome esențiale pentru diagnostic.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 monoaminooxidază (IMAO) (vezi și pct. 4.3), antidepressivele triciclice și mirtazapina, pot cauza toxicitate serotoninică.

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

- clonie spontană,
- clonus ocular indus de agitație sau diaforeză,
- tremor sau hiperreflexivitate,
- hipertonie și temperatură a corpului $> 30^{\circ}\text{C}$ induse sau clonus ocular.

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 petidinei opioide. Acelaș tip de interacțiuni nu pot fi excluse și la administrarea de K-Alma.

Administrarea concomitentă de K-Alma cu alte medicamente care acționează asupra sistemului nervos poate potența acțiunea acestora asupra SNC.

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

Administrarea concomitentă sau consecutivă cu carbamazepină poate reduce sau scurta efectul analgezic.



Combinatia tramadol cu o mixtura de agonisti-antagonisti (buprenorfină, nalbupină, pentazocin) nu este recomandată deoarece există posibilitatea teoretică ca efectul analgezic al unui agonist pur să scadă în aceste condiții.

Trebuie recomandată cu precauție combinația tramadol cu unii derivați cumarinici (warfarină) deoarece sunt raportate cazuri de creștere a INR-ului cu sângerări și echimoze.

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

Alți inhibitori CYP3A4, precum ketoconazol sau eritromicină, pot inhiba metabolizarea tramadol (N-demetilare) și posibil pe cea a metabolitului activ (O-demetilare). Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Ritonavirul poate crește concentrația plasmatică a tramadolului.

Au fost raportate cazuri rare de creștere a toxicității digoxinei în cazul administrării acestuia împreună cu tramadol.

4.6.Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tramadol traversează placenta.

Nu există suficientă experiență privind utilizarea cronică de tramadol în timpul sarcinii. Administrarea repetată de tramadol pe durata sarcinii poate genera toleranță la făt și consecutiv simptomatologie de sevraj la nou-născut, imediat după naștere. Din această cauză K-Alma nu trebuie folosit pe durata sarcinii.

Alăptarea

Administrea tramadol înainte și în timpul nașterii nu afectează contractilitatea uterină. Poate produce modificări ne semnificative clinic la nou-născut. Tramadol este excretat în cantități minime în laptele matern (aprox. 0,1% din doza administrată intravenos). Din acest motiv K-Alma nu trebuie folosit pe durata alăptării. Nu este necesară întreruperea alăptării după administrarea unei doze unice de tramadol.

4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

K-Alma poate determina scăderea reactivității reflexe, vedere neclară și are o influență moderată asupra capacității de a conduce sau de a folosi utilaje. Se recomandă evitarea administrării medicamentului la conducătorii de vehicule sau la cei care folosesc utilaje.

4.8.Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate și sisteme	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice	Rare	- 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 oculare	Rare	- vedere încețoșată
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	- afectarea ritmicității cardiace: palpitații, tahicardie, stare de leșin, colaps cardiovascular
	Rare	- bradicardie - creșterea tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	- dispnee, agravarea astmului bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	- greață
	Frecvente	- vărsătură - constipție - xerostomie
	Mai puțin frecvente	- eructații, diaree, discomfort gastric, dureri abdominale, inapetență
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	- creșterea transaminazelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	- transpirații
	Rare	- prurit, erupție cutanată tranzitorie, flushing (înroșire bruscă a feței)
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	Frecvente	- fatigabilitate



locului de administrare	Rare	- reacții alergice (dispnee, bronchospasm, wheezing, edem angioneurotic, edem cutanat) - anafilaxie
Investigații diagnostice	Foarte rare	-creșterea nivelului seric al enzimelor hepatice

4.9.Supradozaj

S-au semnalat puține cazuri de supradozaj cu tramadol. Dozele ingerate au fost cuprinse între 3 și 5 g. Semnele de supradozaj sunt: mioză, vărsături, hipotensiune arterială, deprimarea respirației până la stop respirator, convulsii, comă.

Tratamentul supradozajului este unul complex, și include administrarea unui antidot-naloxonă și eventual, ventilație mecanică. Studii pe animale au aratat că naloxonul nu are efect asupra convulsiilor. În acest caz poate fi folosit diazepam intramuscular. Hemodializa nu este suficientă deoarece tramadolul este greu dializabil.

5.PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1.Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice; alte opioide. Cod 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 serotoninei.

Efecte farmacodinamice:

Tramadolul are și acțiune antitusivă prin mecanism central. Dozele uzuale de tramadol nu deprimă respirația, spre deosebire de morfină; de asemenea nu afectează motilitatea gastrointestinală iar riscul dependenței este mic. Efectele asupra sistemului cardiovascular sunt nesemnificative. Potența tramadolului este de 1/10-1/6 față de cea a morfinei.

5.2.Proprietăți farmacocinetice

Absorbția tramadolului după administrarea orală este independentă de aportul concomitent de alimente și se realizează rapid și aproape complet (90%). Biodisponibilitatea tramadolului după administrarea orală a unei doze de 100 mg este de aproximativ 70%.

Distribuția: Tramadolul se distribuie bine în țesuturi. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 20%. Timpul de înjumătățire plasmatic al tramadolului este de 6-7 ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatic este prelungit la pacienții cu insuficiență renală. Tramadolul traversează bariera hematoencefalică și placentară. Se excretă în cantitate mică în laptele matern.

Metabolizare: Tramadolul este metabolizat la nivel hepatic prin N- și O-demetilare și prin conjugarea produșilor de O-demetilare cu acid gluconic. După administrarea orală metabolizarea tramadolului la primul pasaj hepatic este de maxim 30%. În urină au fost identificați 11 metaboliți dintre care O-demetil tramadolul este activ biologic. Pentru ceilalți există o mare variabilitate interindividuală.

Eliminare: Aproximativ 30% din doza administrată de tramadol se excretă neschimbată prin urină, în timp ce 60% se excretă sub formă de metaboliți. Diferența se excretă sub formă de metaboliți neidentificați sau care nu pot fi extrași.

Linearitate: La doze terapeutice tramadolul prezintă un profil farmacocinetic linear.

Relație farmacocinetica/farmacodinamica: Relația dintre concentrația plasmatică și efectul analgezic este dependentă de doză, dar există o variabilitate individuală. Concentrațiile serice eficace variază între 100 – 300 ng/ml.

5.3.Date preclinice de siguranță



După administrarea unor doze mult mai mari decât cele terapeutice au apărut modificări la nivelul sistemului nervos central (agitație, salivare, convulsii) și scădere în greutate.

Unele teste in vitro au arătat efecte mutagene. Testele in vivo nu au evidențiat efecte mutagene. Conform datelor disponibile până la momentul actual tramadolul poate fi clasificat ca o substanță non-mutagenă.

Potențialul carcinogenetic al tramadolului a fost studiat pe șobolani și șoareci. Studiile pe șobolani nu au adus dovezi privind creșterea incidenței tumorilor. În studiile pe șoareci s-a observat o creștere a adenoamelor hepatice la masculi (dependența de doză, nesemnificativă până la 15 mg/kg) și o creștere a tumorilor pulmonare la femele pentru toate dozele studiate (creștere semnificativă dar non-dependența de doză).

În studiile privind toxicitatea asupra reproducerii dozele de tramadol de la 50 mg/kg/zi la șobolan au produs efecte toxice materne și au dus la creșterea mortalității neonatale. La producții de concepție s-a constatat întârzierea creșterii sub forma unor anomalii ale osificării și întârzierea deschiderii ochilor și a vaginului. Fertilitatea șobolanilor masculi nu a fost afectată. Femelele care au primit doze mari (peste 50 mg/kg/zi) au prezentat un index de gestație redus.

Dozele orale tolerate la șobolan și câine au fost de 20 mg/kg și respectiv 10 mg/kg iar doza intrarectală tolerată la câine a fost de 20 mg/kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 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 2 blistere PVC/Al a câte 10 capsule.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.

Str. Vasile Lupu, nr.1, Iași, 707410, Romania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5818/2005/01



9.DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: decembrie 2003

10.DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2013.