

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tramadol 50 mg/ml soluție injectabilă

Tramadol 100 mg/2 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă (o fiolă) conține 50 mg clorhidrat de tramadol.

2 ml soluție injectabilă (o fiolă) conține 100 mg clorhidrat de tramadol.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu (0,701 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție transparentă, incoloră, practic lipsită de particule.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerii moderate până la severă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și de sensibilitatea fiecărui pacient. În general, pentru analgezie ar trebui să fie selectată cea mai mică doză eficace. Nu trebuie depășită doza zilnică de 400 mg substanță activă, cu excepția unor circumstanțe medicale speciale (de ex., durere canceroasă sau durere postoperativă severă).

Cu excepția cazului când este precis altfel, Tramadol soluție injectabilă se va administra în modul următor:

*Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:*

Forma farmaceutică	Doza pentru o administrare	Doza zilnică maximă
Tramadol 50 mg/ml soluție injectabilă	50 până la 100 mg fiecare 4-6 ore  (1-2 fiole) (vezi pct. 5.1)	400 mg  (până la 8 fiole)
Tramadol 100 mg/2ml soluție injectabilă	100 mg fiecare 4-6 ore  (1 fiolă) (vezi pct. 5.1)	400 mg  (până la 4 fiole)

Dacă nu se atinge o ameliorare suficientă a durerii după administrarea unei doze unice de 50 mg clorhidrat de tramadol în decurs de 30 până la 60 de minute, se poate administra o a doua doză unică de 50 mg.

În caz de durere severă este probabil ca necesitatea de analgezic să fie mai mare, poate fi administrată o doză unică mai mare de Tramadol soluție injectabilă (100 mg clorhidrat de tramadol) ca doză inițială.

În funcție de tipul durerii, efectul durează 4-6 ore. Pentru tratamentul durerii postoperatorii severe pot fi necesare doze mai mari pentru analgezia la cerere în perioada postoperatorie timpurie. Necesitățile pentru o perioadă de 24 de ore nu sunt, în general, mai mari decât în timpul administrării convenționale.

#### *Vârstnici*

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

#### *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 prelungirea intervalelor de dozare, în funcție de necesitățile pacientului.

În cazurile de insuficiență renală și/sau hepatică severă Tramadol 50 mg/ml soluție injectabilă sau Tramadol 100 mg/2 ml soluție injectabilă nu sunt recomandate.

#### *Populația pediatrică*

Tramadol soluție injectabilă nu este potrivită pentru copiii cu vârsta sub 1 an.

Copiilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani se va administra o doză unică de 1 până la 2 mg clorhidrat de tramadol pe kilogram greutate corporală. În general, trebuie selectată cea mai mică doză eficientă pentru analgezie. Nu trebuie depășită o doză zilnică de 8 mg pe kg greutate corporală sau 400 mg. Se recomandă administrarea celei mai mici dintre cele două doze.

În acest scop, Tramadol 50 mg/ml soluție injectabilă sau Tramadol 100 mg/2 ml soluție injectabilă se diluează cu apă pentru preparate injectabile. Pentru informații despre diluțiile adecvate, vezi pct. 6.6.

#### *Remarcă*

Dozele recomandate sunt doar orientative. În general, trebuie selectată cea mai mică doză eficientă pentru analgezie. Tratamentul durerii cronice trebuie administrat preferabil într-un program de doze fixe.

#### Mod de administrare

Soluția injectabilă trebuie administrată lent, de ex., 1 ml Tramadol soluție injectabilă (echivalent cu 50 mg clorhidrat de tramadol) per minut, sau diluat în soluție perfuzabilă și perfuzat.

Tramadol soluție injectabilă poate fi administrat prin injecție intramusculară, intravenoasă, subcutanată sau perfuzie intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### Durata administrării

Tramadol soluție injectabilă nu trebuie administrat în niciun caz mai mult decât este absolut necesar pentru tratament. Dacă tratamentul prelungit al durerii cu Tramadol soluție injectabilă este

considerat necesar din cauza naturii și severității maladiei, acesta trebuie monitorizat cu atenție și în mod regulat (dacă este necesar, cu pauze de tratament), pentru a stabili dacă și în ce măsură este încă necesar tratamentul suplimentar.

### **4.3 Contraindicații**

Tramadol soluție injectabilă este contraindicat:

- În caz de hipersensibilitate la tramadol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- În intoxicații acute cu alcool, hipnotice, analgezice, opioide sau medicamente psihotrope.
- La pacienții care administrează concomitent inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO) sau pe parcursul a 14 zile după suspendarea inhibitorilor MAO (vezi pct. 4.5).
- La pacienții cu epilepsie necontrolată în mod adecvat prin tratament.
- Ca substituent în caz de sevraj ca urmare a consumului de narcotice.

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

Tramadol soluție injectabilă poate fi utilizat numai cu precauție specială la pacienții dependenți de opioide, la pacienții cu traumatism cranian, în stare de șoc, în stare de conștiință modificată din motive necunoscute, cu probleme care afectează centrul respirator sau funcția respiratorie, sau cu presiune intracraniană crescută.

La pacienții sensibili la opiacee, medicamentul trebuie utilizat cu precauție.

Se recomandă precauție în timpul tratamentului la pacienții cu depresie respiratorie sau la pacienții cărora li se administrează concomitent deprimante ale SNC (vezi pct. 4.5) sau atunci când doza zilnică recomandată este depășită semnificativ (vezi pct. 4.9), deoarece în aceste stări nu poate fi exclusă posibilitatea depresiei respiratorii.

Au fost raportate convulsii la pacienții care au utilizat tramadol în doza recomandată. Riscul crescut poate fi asociat cu administrarea de doze care depășesc doza zilnică recomandată (400 mg). Tramadolul poate crește riscul de convulsii dacă este combinat cu alte medicamente care scad pragul convulsiv (vezi pct. 4.5). Pacienții cu antecedente de epilepsie sau cei susceptibili la convulsii trebuie tratați cu tramadol numai dacă există circumstanțe convingătoare.

#### *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

#### *Insuficiență suprarenală*

Analgezicele opioide pot provoca ocazional insuficiență suprarenală reversibilă, care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele de insuficiență suprarenală acută sau cronică pot include, de exemplu, durere abdominală severă, greață și vărsături, hipotensiune arterială, fatigabilitate extremă, scădere a apetitului alimentar și scădere în greutate.

### *Tulburări respiratorii legate de somn*

Opioidele pot provoca tulburări de respirație legate de somn, inclusiv apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie legată de somn. Utilizarea de opiacee crește riscul de ASC într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă ASC, se va lua în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Se pot dezvolta toleranță, dependență psihică și fizică, mai ales după utilizarea îndelungată. La pacienții cu tendință de abuz sau dependență de narcotice, tratamentul cu tramadol trebuie efectuat numai pentru perioade scurte de timp sub supraveghere medicală strictă.

Tramadolul nu este adecvat pentru utilizare ca substituent la pacienții dependenți de opioide. Deși este un agonist opioid, tramadolul nu poate suprima simptomele de sevraj la morfină.

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

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora să fie conștienți de aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Atunci când un pacient nu mai necesită tratament cu tramadol, poate fi recomandabilă reducerea treptată a dozei pentru a preveni simptomele de sevraj.

### *Metabolismul CYP2D6*

Tramadolul este metabolizat prin intermediul enzimei hepatice CYP2D6. Dacă un pacient are o deficiență sau este complet lipsit de această enzimă, este posibil să nu se obțină un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate prezenta această deficiență. Cu toate acestea, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există riscul de a dezvolta efecte secundare ale toxicității opioidelor, chiar și la dozele prescrise frecvent.

Simptomele generale ale toxicității opioidelor includ confuzie, somnolență, respirație superficială, îngustarea pupilelor, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazurile severe, acestea pot include simptome de depresie circulatorie și respiratorie, care pot pune viața în pericol și foarte rar sunt letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferite populații sunt rezumate mai jos:

<b>Populația</b>	<b>Prevalența, %</b>
Africană/Etiopiană	29%
Africană Americană	De la 3,4% până la 6,5%
Asiatică	De la 1,2% până la 2%
Caucaziană	De la 3,6% până la 6,5%
Greacă	6,0%
Maghiară	1,9%
Nord Europeană	De la 1% până la 2%

### *Utilizarea postoperatorie la copii*

În literatura de specialitate publicată au existat raportări despre faptul că administrarea post-operatorie a tramadolului la copii, după efectuarea unei tonsilectomii și/sau a unei adenoidectomii pentru tratarea sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar

care au pus viața în pericol. Atunci când tramadolul se administrează la copii pentru ameliorarea durerii post-operatorii, trebuie dat dovadă de o prudență deosebită, asociată cu o monitorizare strictă pentru depistarea simptomelor de toxicitate indusă de opioide, inclusiv a deprimării respiratorii.

#### *Copii cu funcție respiratorie compromisă*

Utilizarea tramadolului nu este recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul copiilor cu tulburări neuromusculare, cu afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, cu infecții pulmonare sau ale tractului respirator superior, cu politraumatisme sau care au fost supuși unor proceduri chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității induse de opioide

#### *Sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Tramadol soluție injectabilă nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitori MAO (vezi pct. 4.3).

La pacienții tratați cu inhibitori MAO în cele 14 zile anterioare utilizării opioidului petidină au fost observate interacțiuni asupra sistemului nervos central, funcției respiratorii și cardiovasculare care pun viața în pericol. Aceleași interacțiuni cu inhibitori MAO nu pot fi excluse în timpul tratamentului cu Tramadol soluție injectabilă.

Administrarea concomitentă a Tramadol soluție injectabilă cu alte medicamente cu acțiune deprimantă centrală, inclusiv alcool, poate potența efectele asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.8).

Rezultatele studiilor farmacocinetice de până în prezent au demonstrat, că la administrarea concomitentă sau anterioară de cimetidină (inhibitor enzimatic) este puțin probabil să apară interacțiuni relevante clinic. Administrarea concomitentă sau anterioară de carbamazepină (inductor enzimatic) poate reduce efectul analgezic și poate scurta durata acțiunii.

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamentele asociate crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces din cauza efectului deprimant aditiv asupra SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4).

Tramadolul poate induce convulsii și crește potențialul de inducere a convulsiilor pentru inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (SNRI), antidepressive triciclice, antipsihotice și alte medicamente care scad pragul convulsiv (cum ar fi bupropionă, mirtazapină, tetrahidrocannabină).

Utilizarea terapeutică concomitentă a tramadolului și a medicamentelor serotonergice, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (SNRI), inhibitori MAO (vezi pct. 4.3), antidepressive triciclice și mirtazapină pot cauza sindrom **serotonergic**-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) din cauza raportărilor de INR crescut cu sângerări majore și echimoze la unii pacienți.

Alte substanțe active cunoscute pentru inhibarea CYP3A4, cum ar fi ketoconazolul și eritromicina, ar putea inhiba metabolismul tramadolului (N-demetilare), probabil și metabolismul metabolitului activ O-demetilat. Importanța clinică a acestei interacțiuni este necunoscută (vezi pct. 4.8).

Într-un număr limitat de studii, administrarea pre- și postoperatorie a antagonistului antiemetic 5-HT<sub>3</sub> ondansetron a crescut nevoia de tramadol la pacienții cu durere postoperatorie.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Studiile cu tramadol la animale au evidențiat la doze foarte mari efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neonatale. Nu s-au observat efecte teratogene. Tramadolul traversează bariera placentară. Sunt disponibile dovezi inadecvate privind siguranța tramadolului în timpul sarcinii la om. Prin urmare, Tramadol soluție injectabilă nu trebuie utilizat la femeile gravide.

Tramadolul - administrat înainte sau în timpul nașterii - nu afectează contractilitatea uterină. La nou-născuți acesta poate induce 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 neonatal.

##### *Alăptarea*

Aproximativ 0,1% din doza maternă de tramadol este excretată în laptele matern. În perioada postpartum imediată, pentru doza zilnică orală maternă de până la 400 mg, aceasta corespunde unei cantități medii de tramadol ingerate de sugarii alăptați de 3% din doza ajustată în funcție de greutatea maternă. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. Suspendarea alăptării la sân nu este, în general, necesară după o doză unică de tramadol.

##### *Fertilitatea*

Monitorizarea de după punerea pe piață nu sugerează un efect al tramadolului asupra fertilității. Studiile la animale nu au elucidat niciun efect al tramadolului asupra fertilității.

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

Chiar și atunci când este utilizat conform instrucțiunilor, Tramadol soluție injectabilă poate provoca efecte precum somnolență și amețeli și, prin urmare, poate afecta viteza de reacție într-o asemenea măsură, încât siguranța rutieră sau utilizarea mașinilor pot fi afectate. Acest lucru se aplică, în special, în caz de utilizare concomitentă cu alcool și alte substanțe psihotrope.

#### **4.8 Reacții adverse**

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

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 (frecvența nu poate fi estimată reieșind din datele disponibile).

Cele mai frecvente reacții adverse, care apar în timpul tratamentului cu Tramadol 50 mg/ml soluție injectabilă sau Tramadol 100 mg/2 ml soluție injectabilă, sunt greață și amețeli, care apar la mai mult de 1 din 10 utilizatori.

##### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare: reacții alergice (de exemplu, dispnee, bronhospasm, respirație șuierătoare, angioedem) și anafilaxie.

#### *Tulburări cardiace*

Mai puțin frecvente: efecte asupra reglării cardiovasculare (palpitații, tahicardie). Aceste reacții adverse pot apărea, în special, la administrarea intravenoasă și la pacienții cu stres fizic.

Rare: bradicardie.

#### *Investigații diagnostice*

Rare: creșterea tensiunii arteriale.

#### *Tulburări vasculare*

Mai puțin frecvente: efecte asupra reglării cardiovasculare (hipotensiune posturală sau colaps cardiovascular). Aceste reacții adverse pot apărea, în special, la administrarea intravenoasă și la pacienții cu stres fizic.

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Foarte frecvente: amețeli.

Frecvente: cefalee, somnolență.

Rare: parestezie, tremor, contracții musculare involuntare, coordonare anormală, sincopă, tulburări de vorbire.

Convulsiile au apărut, în principal, 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).

Cu frecvență necunoscută: sindrom serotoninergic.

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Rare: modificări ale poftei de mâncare.

Cu frecvență necunoscută: hipoglicemie.

#### *Tulburări psihice*

Rare: halucinații, confuzie, tulburări de somn, delir, anxietate și coșmaruri.

Reacțiile adverse psihice pot apărea după administrarea Tramadol soluție injectabilă, care variază individual în intensitate și natură (în funcție de personalitate și durata tratamentului).

Aceste includ modificări ale dispoziției (de obicei, euforie, ocazional disforie), modificări ale activității (de obicei supresie, ocazional creștere) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu, comportamentul decizional, tulburări de percepție).

Poate apărea dependență de medicament.

Simptomele reacțiilor de sevraj, similare cu cele care apar în timpul sevrajului la opiacee, pot apărea după cum urmează: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastrointestinale. Alte simptome care au fost observate foarte rar la sistarea tramadolului includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezie, tinitus și simptome neobișnuite din partea SNC (de exemplu, confuzie, iluzie, depersonalizare, derealizare, paranoia).

#### *Tulburări oculare*

Rare: mioză, vedere încețoșată, midriază.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare: depresie respiratorie, dispnee.

În caz de depășire considerabilă a dozelor recomandate și de administrare concomitentă cu alte substanțe cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.5) poate apărea depresie respiratorie.

S-a raportat agravarea astmului bronșic, deși nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Cu frecvență necunoscută: sughiț

#### *Tulburări gastrointestinale*

Foarte frecvente: greață.

Frecvente: vărsături, constipație, xerostomie.

Mai puțin frecvente: eructație, disconfort gastrointestinal (de exemplu, senzație de presiune gastrică, flatulență), diaree.

#### *Tulburări hepatobiliare*

În câteva cazuri izolate a fost raportată creșterea valorilor enzimelor hepatice în legătură temporală cu utilizarea terapeutică a tramadolului.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente: hiperhidroză.

Mai puțin frecvente: reacții cutanate (de exemplu prurit, hiperemie cutanată, urticarie).

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Rare: slăbiciune motorie.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

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

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: fatigabilitate.

### **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](http://www.amdm.gov.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md).

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

În principiu, în caz de intoxicație cu tramadol sunt anticipate simptome similare cu cele provocate de alte analgezice cu acțiune centrală (opioide). Acestea includ, în special, mioză, vărsături, colaps cardiovascular, tulburări de conștiință până la comă, convulsii și depresie respiratorie până la stop respirator. A fost raportat și sindromul serotoninergic.

### *Tratament*

Se aplică măsuri generale de urgență. Se va menține permeabilitatea căilor respiratorii (aspirație!); se vor menține respirația și circulația în funcție de simptome. Antidotul pentru depresia respiratorie este naloxona. În studiile pe animale, naloxona nu a avut niciun efect asupra convulsiilor. În astfel de cazuri diazepamul trebuie administrat intravenos.

Tramadoul este eliminat minim din ser prin hemodializă sau hemofiltrare. Din acest motiv, hemodializa sau hemofiltrarea singură nu sunt adecvate pentru tratamentul intoxicației acute cu Tramadol soluție injectabilă.

## **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  $\mu$ -,  $\delta$  și  $\kappa$  cu o afinitate mai mare pentru receptorul  $\mu$ . Alte mecanisme care pot contribui la efectul său analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale a noradrenalinei și creșterea eliberării serotoninei.

### *Eficacitate și siguranță clinică*

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

### *Populația pediatrică*

Efectele administrării enterale și parenterale a tramadolului au fost studiate în studiile clinice, care au implicat mai mult de 2000 de pacienți copii și adolescenți, cu vârste cuprinse între nou-născuți și vârsta de 17 ani. Indicațiile pentru tratamentul durerii studiate în aceste studii au inclus durerea după intervenția chirurgicală (în principal, abdominală), după extracțiunile chirurgicale ale dinților, din cauza fracturilor, arsurilor și traumatismelor, precum și a altor afecțiuni dureroase care ar putea necesita tratament analgezic timp de cel puțin 7 zile.

La doze unice de până la 2 mg/kg sau doze repetate de până la 8 mg/kg pe zi (până la maximum 400 mg pe zi), eficacitatea tramadolului s-a dovedit a fi superioară față de placebo și superioară sau egală cu paracetamolul, nalbufină, petidină sau o doză mică de morfină. Studiile efectuate au confirmat eficacitatea tramadolului. Profilul de siguranță al tramadolului a fost similar la pacienții adulți și copii cu vârsta mai mare de 1 an (vezi pct. 4.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbție*

Mai mult de 90% din doza de tramadol este absorbită după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 70%, indiferent de aportul concomitent de alimente. Diferența dintre tramadolul absorbit și nemetabolizat disponibil se datorează probabil efectului scăzut de prim pasaj. Efectul de prim pasaj după administrarea orală este de maxim 30%.

### *Distribuție*

După utilizarea orală de 100 mg tramadol sub formă lichidă, concentrațiile plasmatice maxime după 1,2 ore sunt calculate ca  $C_{\max} = 309 \pm 90$  ng/ml. După aceeași doză în formă orală solidă, concentrațiile plasmatice maxime după 2 ore sunt  $C_{\max} = 280 \pm 49$  ng/ml.

Tramadolul are o afinitate tisulară ridicată ( $V_{d,B} = 203 \pm 40$  l). Legarea de proteinele serice este de aproximativ 20%.

Tramadolul penetrează bariera hematoencefalică și placentară. Cantități foarte mici de substanță și derivatul său O-desmetil se găsesc în laptele matern (0,1% și, respectiv, 0,02% din doza administrată).

### *Biotransformare*

La om, tramadolul este metabolizat în principal prin N-și O-demetilare și conjugarea produselor de O-demetilare cu acid glucuronic. Doar O-desmetiltramadolul este activ din punct de vedere farmacologic. Există diferențe cantitative interindividuale considerabile între ceilalți metaboliți. Până în prezent, în urină s-au găsit unsprezece metaboliți. Studiile pe animale au demonstrat, că O-desmetiltramadolul este mai puternic decât substanța mamă de 2-4 ori. Timpul său de înjumătățire

$t_{1/2,\beta}$  (6 voluntari sănătoși) este de 7,9 ore (intervalul 5,4-9,6 ore) și este aproximativ egal cu cel al tramadolului.

Inhibarea uneia sau a ambelor tipuri de izoenzime CYP3A4 și CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului sau a metabolitului său activ.

#### *Eliminare*

Tramadolul și metaboliții săi sunt aproape complet excretați prin rinichi. Excreția urinară cumulată este de 90% din radioactivitatea totală a dozei administrate. Timpul de înjumătățire prin eliminare  $t_{1/2,\beta}$  este de aproximativ 6 ore, indiferent de modul de administrare. La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, poate fi prelungit cu un factor de aproximativ 1,4. În cazurile de insuficiență hepatică și renală, timpul de înjumătățire poate fi ușor prelungit. La pacienții cu ciroză hepatică a fost determinat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de  $13,3 \pm 4,9$  ore (tramadol) și  $18,5 \pm 9,4$  ore (O-desmetiltramadol), într-un caz extrem, 22,3 ore și, respectiv, 36 de ore. La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $<5$  ml/min) valorile au fost de  $11 \pm 3,2$  ore și  $16,9 \pm 3$  ore, într-un caz extrem - de 19,5 ore și, respectiv, 43,2 ore.

#### *Liniaritate/neliniaritate*

Tramadolul are un profil farmacocinetic liniar în intervalul de doze terapeutice.

#### *Relații farmacocinetice/farmacodinamice*

Relația dintre concentrațiile serice și efectul analgezic este dependentă de doză, dar variază considerabil în cazuri izolate. O concentrație serică de 100-300 ng/ml este, de obicei, eficientă.

#### *Populația pediatrică*

Farmacocinetica tramadolului și O-desmetiltramadolului după administrarea orală a dozei unice și a dozei repetate la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 an și 16 ani s-a dovedit a fi, în general, similară cu cea la adulți atunci când doza a fost ajustată în funcție de greutatea corporală, dar cu variabilitate interindividuală la copiii cu vârsta de cel puțin 8 ani.

La copiii cu vârsta sub 1 an, farmacocinetica tramadolului și O-desmetiltramadolului a fost studiată, dar 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, iar nivelurile de activitate ale CYP2D6 la adulți sunt presupuse a fi atinse la aproximativ 1 an. În plus, sistemele de glucuronidare imature și funcția renală imatură pot duce la eliminarea și acumularea lentă a O-desmetiltramadolului la copii cu vârsta sub 1 an.

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

La administrarea repetată orală și parenterală de tramadol timp de 6–26 săptămâni la șobolani și câini și administrarea orală timp de 12 luni la câini, investigațiile hematologice, clinico-chimice și histologice nu au evidențiat nicio modificare indusă de substanță. Manifestările din partea sistemului nervos central au apărut numai după doze mari considerabil peste intervalul terapeutic: neliniște, salivăție, convulsii și creștere redusă în greutate. Șobolanii și câinii au tolerat doze orale de 20 mg/kg și, respectiv, 10 mg/kg greutate corporală, iar câinii - doze rectale de 20 mg/kg greutate corporală fără reacții.

La șobolani, dozele de tramadol de la 50 mg/kg/zi în sus au provocat efecte toxice la femele și au crescut mortalitatea nou-născuților. La descendenți, a apărut retard sub formă de tulburări de osificare și întârzierea deschiderii vaginului și a ochilor. Fertilitatea masculină și feminină nu a fost afectată. La iepuri au existat 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* au existat dovezi ale efectelor mutagene. Studiile *in vivo* nu au demonstrat astfel de efecte. Conform cunoștințelor acumulate până acum, tramadolul poate fi clasificat ca nemutagen.

Studiile 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 legate de substanță. În studiul efectuat la șoareci, a existat o incidență crescută a adenoamelor celulare hepatice la masculi (o creștere dependentă de doză, nesemnificativă, la doze de la 15 mg/kg în sus) și o creștere a tumorilor pulmonare la femele din toate grupurile de dozare (semnificativă, dar independentă de doză).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu anhidru

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

60 luni

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperaturi până la 25 °C cu următoarele soluții perfuzabile:

- bicarbonat de sodiu 4,2%
- soluția Ringer.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 5 zile la temperaturi până la 25 °C cu următoarele soluții perfuzabile:

- clorură de sodiu 0,9%,
- clorură de sodiu 0,18% și glucoză 4% (dextroză),
- compus lactat de sodiu
- glucoză (dextroză) 5%.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole (Ph. Eur. Sticlă de tip I): 5 fiole a câte 1 ml soluție injectabilă în cutie.

Fiole (Ph. Eur. Sticlă de tip I): 5 fiole a câte 2 ml soluție injectabilă în cutie.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Tramadol soluție injectabilă poate fi amestecat în intervalul de concentrație de 0,2 mg/ml până la 5,0 mg/ml timp de până la 24 de ore cu bicarbonat de sodiu 4,2% și soluție Ringer și timp de până la 5 zile cu următoarele soluții perfuzabile:

- clorură de sodiu 0,9%
- clorură de sodiu 0,18% și glucoză 4%

- compus lactat de sodiu
- glucoză 5%.

Următoarea imagine de ansamblu arată concentrațiile care se obțin după diluarea cu apă pentru preparate injectabile.

Diluarea Tramadol soluție injectabilă 50 mg/ml și Tramadol 100 mg/2 ml soluție injectabilă:

<b>Cu apă pentru preparate injectabile</b>		<b>Se obțin următoarele concentrații</b>
Tramadol 50 mg/ml soluție injectabilă	Tramadol 100 mg/2 ml soluție injectabilă	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25.0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16.7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12.5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10.0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8.3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7.1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6.3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5.6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5.0 mg/ml

Exemplu: se dorește administrarea unei doze de 1,5 mg clorhidrat de tramadol pe kilogram greutate corporală unui copil care cântărește 45 kg. Pentru aceasta, este nevoie de 67,5 mg clorhidrat de tramadol. Se va dilua 2 ml Tramadol 50 mg/ml soluție injectabilă (echivalent cu două fiole de 1 ml) sau 2 ml soluție injectabilă Tramadol 100 mg/2 ml (echivalent cu o fiolă 2 ml) cu 4 ml apă pentru preparate injectabile. Se obține o concentrație de 16,7 mg clorhidrat de tramadol pe mililitru. Din soluția diluată, se administrează 4 ml (aproximativ 67 mg clorhidrat de tramadol). Conținutul neutilizat al fiolelor deschise de Tramadol soluție injectabilă trebuie aruncat. Orice produs neutilizat sau material rezidual 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(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

27617

#### **9. DATA AUTORIZĂRII**

25.03.2022

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022

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