

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tramadol 50 mg/1 ml soluție injectabilă
Tramadol 100 mg/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă (1 fiolă) conține clorhidrat de tramadol 50 mg.
2 ml soluție injectabilă (1 fiolă) conține clorhidrat de tramadol 100 mg.
(1 ml soluție injectabilă conține clorhidrat de tramadol 50 mg.)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.
Soluție clară, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere moderată până la severă, acută sau cronică, atunci când administrarea pe cale orală nu este posibilă, de exemplu, în durerea din traumatisme (leziuni, fracturi), nevralgii severe, durerea din neoplasm și infarctul miocardic, durere după proceduri diagnostice și terapeutice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și sensibilității individuale ale fiecărui pacient. În general, pentru analgezie se utilizează cea mai mică doză efecace.

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 14 ani: 50 mg până la 100 mg (1 până la 2 fiole de 50 mg sau 1 fiolă de 100 mg) administrate intravenos, intramuscular sau subcutanat.

Mod de administrare

Injecțiile intravenoase trebuie administrate foarte lent sau soluția injectabilă poate fi diluată într-o soluție perfuzabilă.

Dozele pot fi repetate la interval de 4 până la 6 ore.

Doza maximă la adulți nu trebuie să depășească 400 mg.

Pacienți vârstnici

În general, la pacienții cu vârsta până la 75 ani fără insuficiență hepatică sau renală clinic manifestă nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții vârstnici de peste 75 ani, timpul de eliminare poate fi prelungit. De aceea, dacă este necesar, se poate mări și intervalul dintre doze.

Doza zilnică administrată pacienții vârstnici de peste 75 ani nu trebuie să depășească 300 mg.

Insuficiență renală/dializă și insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică, timpul de eliminare este prelungit. La acești pacienți trebuie luată în considerare creșterea intervalului dintre dozele administrate, conform necesităților individuale.

Copii cu vârsta sub 14 ani:

Eficacitatea și siguranța administrării de tramadolului la copii sub 14 ani nu a fost stabilită.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidratul de tramadol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Intoxicație acută cu deprimante ale sistemului nervos central (alcool etilic, antidepresive, neuroleptice, sedative, anxiolitice, hipnotice).

Copii cu vârsta sub 14 ani.

Tratament cu inhibitori de monoaminoxidază IMAO.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tramadol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu sensibilitate crescută la opioide.

Administrarea tramadolului la pacienții cu predispoziție la dependență (alcoolism, dependență la medicamente) trebuie evitată.

Pacienții cu convulsii trebuie monitorizați atent în timpul și după întreruperea tratamentului.

Tramadolul nu trebuie utilizat ca substituent la persoanele dependente de morfină sau alteopioide.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, de aceea se recomandă dublarea intervalului dintre două doze succesive, cel puțin la începutul tratamentului.

La pacienții cu insuficiență hepatică, concentrațiile plasmatice sunt crescute, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit din cauza scăderii eliminării pe cale hepatică. De aceea, la acești pacienți se recomandă scăderea dozelor sau dublarea intervalului dintre doze.

Tramadolul poate fi utilizat cu precauție la pacienții cu presiune intracraniană crescută (de exemplu, în caz de traumatism cranio-cerebral) sau boli pulmonare severe.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tramadolul nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii de monoaminoxidază IMAO.

În caz de administrare în asociere cu medicamente care acționează asupra sistemului nervos central (anestezice, antidepresive, neuroleptice, sedative, anxiolitice, hipnotice) sau consum de alcool etilic, există posibilitatea instalării unei acțiuni sinergice, manifestată prin potențarea sedării sau a efectului analgezic.

Administrarea în asociere cu carbamazepină crește metabolizarea tramadolului, de aceea este necesară creșterea dozei de tramadol.

Tramadolul poate să inducă convulsii și să crească potențialul de a cauza convulsii pentru inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotonin-norepinefrinei (ISRSN), antidepresive triciclice, antipsihotice și alte medicamente care scad pragul convulsiv (precum bupropionă, mirtazapină, tetrahidrocanabinol).

Utilizarea tramadolului în asociere cu medicamentele serotoninergice precum inhibitorii selectivaii recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotonin-norepinefrinei (ISRSN), inhibitorii MAO (vezi pct 4.3), triptanii, antidepresivele triciclice și mirtazapina pot cauza toxicitate

serotonergică. Sindromul serotonergic este probabil dacă se observă unul dintre următoarele simptome:

- Clonus spontan
- Clonus inductibil sau ocular cu agitație sau diaforeză
- Tremor și hiperreflexie
- Hipertonie și temperatură corporală > 38°C și clonus inductibil sau ocular

Întreruperea medicamentelor serotonergice de obicei duce către o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de tipul și severitatea simptomelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța utilizării în timpul sarcinii. Dozele mari pot avea efecte nocive asupra fătului și nou-născutului. Administrare este permisă numai sub supraveghere medicală strictă, în cazuri urgente individuale, dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul pentru făt.

Alăptarea

Trebuie reținut că în timpul alăptării aproximativ 0,1% din medicament este excretat în laptele matern. În general, administrarea unei doze unice de Tramadol nu necesită întreruperea alăptării.

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

Medicamentul determină o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, în special în cazul consumului concomitent de alcool etilic. De aceea, în timpul tratamentului se interzice condusul vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse la tramadol au fost observate cel mai frecvent la nivelul tractului gastro-intestinal și sistemului nervos central. Acestea au apărut la aproximativ 5% până la 30% dintre pacienții tratați cu tramadol, în doze recomandate.

| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare |
|--------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | | | anorexie | | |
| <i>Tulburări psihice</i> | | | anxietate, confuzie, somnolență | euforie, labilitate emoțională, tulburări ale somnului, tulburări cognitive, halucinații, amnezie | |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | amețeli | vertij, cefalee | | tulburări ale coordonării motorii, convulsii, parestezii, tremor, | |

| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| | | | | tulburări ale concentrării | |
| <i>Tulburări oculare</i> | | | | | tulburări vizuale |
| <i>Tulburări cardiace</i> | | | | tahicardie, palpitații, colaps cardiovascular | |
| <i>Tulburări vasculare</i> | | | vasodilatație | sincopă, hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială | |
| <i>Tulburări gastro- intestinale</i> | greață | constipație, vărsături, diaree, xerostomie | dispepsie, durere abdominală, flatulență | tulburări de degluțiție | |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i> | | | | | |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | | sudorație | erupție cutanată tranzitorie, prurit | angioedem, urticarie | |
| <i>Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | | | | creșterea tonusului muscular | |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | | | retenție urinară, polakiurie | disurie | |
| <i>Tulburări ale aparaturii genital și sânului</i> | | | semne de menopauză, tulburări menstruale | | |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | | | | mers anormal, astenie | |
| <i>Investigații diagnostice</i> | | | | scăderea greutății corporale | |

Pot apărea următoarele simptome de întrerupere, similare celor care apar la întreruperea opiaceelor: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale. Alte simptome care au fost foarte rar observate la întreruperea tramadolului includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezii, tinitus și simptome SNC neobișnuite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Dozele care depășesc considerabil pe cele recomandate pot determina următoarele semne de intoxicație: tulburări ale conștiinței (inclusiv comă), convulsii cerebrale generalizate, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie, pupile îngustate sau dilatate, insuficiență respiratorie.

Tratament

În cazurile severe de intoxicație cu pierderea conștiinței și respirație superficială, trebuie administrată naloxonă, iar în convulsii cerebrale, diazepam intravenos.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice opioide, codul ATC: N02AX02.

Mecanism de acțiune

Tramadolul are o acțiune analgezică prin două mecanisme: produce o stimulare slabă a sistemului central al inhibiției durerii prin legarea de receptorii opioizi μ , ceea ce diminuează senzația de durere și prin sistemul monoaminergic descendent, prin creșterea inhibiției transferului durerii în măduva spinării. Efectul analgezic rezultă din activitatea sinergică a celor două mecanisme. Intensitatea efectului analgezic este comparabil cu cel al petidinei și codeinei și este de 10 ori mai slab decât efectul morfinei.

În doze terapeutice tramadolul nu are, practic, efect asupra sistemului cardiovascular (nu are efect depresiv și nu crește presiunea în artera pulmonară), nu produce spasme ale musculaturii netede și nici eliberarea de histamină; de aceea, reacțiile anafilactice apar în mod excepțional. Efectul asupra respirației este minim și apare numai la doze mari. Dependența și toleranța se dezvoltă, de asemenea, foarte rar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

La voluntarii sănătoși, volumele de distribuție după administrare orală și i.v. sunt de 306 și, respectiv, 203 l. Tramadolul se leagă de proteinele plasmatică în procent de 20%. Trece bariera placentară. Concentrațiile din sângele ombilical reprezintă 80% din cele materne.

Metabolizare

Aproximativ 85% din tramadol este metabolizat. Tramadolul este metabolizat prin N- și O-demetilare. În afară de metabolitul O-demetilat (M_1), toți ceilalți metaboliți sunt inactivi din punct de vedere farmacologic. Cu toate că studiile la animale au arătat o mai mare afinitate a metabolitului M_1 la receptorii μ -opioizi, comparativ cu tramadolul, la voluntarii sănătoși nu s-a evidențiat prezența unui efect analgezic al metabolitului M_1 .

Eliminare

90% din tramadol și metaboliții săi se excretă pe cale renală; restul se excretă prin fecale. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 5 - 6 ore, același pentru tramadol și pentru metaboliții săi.

Insuficiență renală

Insuficiența renală determină scăderea vitezei și a cantității de substanță eliminate, de aceea la pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min se recomandă reducerea dozei și prelungirea intervalului dintre doze.

Insuficiență hepatică

Metabolizarea tramadolului și M_1 este scăzută la pacienții cu ciroză hepatică severă, de aceea dozele trebuie ajustate corespunzător.

Vârstnici

La pacienții peste 75 ani, concentrațiile plasmatică maxime sunt ușor crescute, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit; de aceea este necesară ajustarea dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doză unică la animalele de laborator au demonstrat toxicitatea relativ crescută a tramadolului. Valorile DL₅₀ sunt de aproximativ 200 mg/kg după administrare orală și <100 mg/kg după administrare i.v. Studiile de toxicitate la doze repetate administrate oral și parenteral, efectuate pe șobolani și câini, nu au evidențiat efecte ce țin de medicament. Numai la doze ce au depășit cu mult pe cele terapeutice, s-au observat scăderea greutății corporale și efecte asupra SNC (scăderea activității de igienizare, agitație, hipersalivație și convulsii).

Testele de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat vreun potențial mutagenic al tramadolului. La animalele de laborator, nu s-au observat efecte carcinogene și nici influențe asupra activității de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu anhidru
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Soluția injectabilă de tramadol este incompatibilă cu soluțiile injectabile de diazepam, flunitrazepam, gliceril trinitrat și unele medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (diclofenac, indometacină, fenilbutazonă).

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauțiuni speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25° C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole a 1 ml soluție injectabilă
Cutie cu 5 fiole a 2 ml soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10411/2017/01
10412/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2017