

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MABRON 100 mg/2 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă conține 100 mg clorhidrat de tramadol în 2 ml soluție injectabilă apoasă.

Excipient cu efect cunoscut: 1 ml soluție injectabilă conține 0,7 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră sau aproape incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Dureri acute și cronice de intensitate moderată și severă, având diferite etiologii.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza de tramadol trebuie individualizată în funcție de intensitatea durerii și de sensibilitatea individuală a pacientului. Se administrează injectabil intravenos, intramuscular sau subcutanat. Dacă se va administra intravenos, se va injecta lent (în 2-3 minute) sau diluată în perfuzie intravenoasă.

După deschidere fiola se utilizează imediat. Cantitatea de medicament nefolosită se aruncă.

Durata terapiei depinde de natura afecțiunii subiacente.

##### Adulți și copii peste 12 ani:

Doza uzuală este de 50-100 mg (1-2 ml soluție injectabilă), la 4-6 ore și poate fi ajustată în funcție de severitatea bolii și răspunsul terapeutic.

În durerile postoperatorii se administrează 100 mg clorhidrat de tramadol (2 ml soluție injectabilă) în bolus. În următoarele 60 de minute se pot administra câte 50 mg (1 ml) la fiecare 10-20 de minute, până la o doză totală de 250 mg (ce include și bolusul inițial). Dozele ulterioare vor fi de 50 sau 100 mg, la 4-6 ore, până la o doză totală de maxim 600 mg.

Doza zilnică recomandată nu trebuie să depășească 400 mg.

Vârstnici: nu sunt necesare reduceri ale dozelor la pacienți cu vârsta între 65 și 75 ani, decât dacă prezintă afectarea funcției renale sau hepatice. La cei peste 75 de ani există o tendință de creștere a timpului său de înjumătățire cu aproximativ 17%, fiind necesară o ajustare a dozelor sau a intervalului dintre doze.

La pacienții cu insuficiență renală:

Este necesară o ajustare a dozei și intervalului dintre doze, deoarece timpul de eliminare este prelungit. Se recomandă ca doză uzuală doza inițială, iar la pacienții cu clearance-ul la creatinină < 30 ml/min o prelungire a intervalului dintre doze de 12 ore.

MABRON soluție injectabilă nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul la creatinină < 10 ml/min).

Deoarece tramadolul se elimină foarte lent prin hemodializă sau hemofiltrare, la pacienții care au efectuat dializă o administrare suplimentară de tramadol pentru a menține analgezia după efectuarea dializei nu este necesară.

#### La pacienții cu insuficiență hepatică:

Timpul de eliminare al tramadolului este prelungit, fiind recomandată menținerea dozajului inițial. La pacienții cu afectare severă a funcției hepatice este necesară creșterea intervalului dintre doze la 12 ore.

#### Copii sub 12 ani:

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

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la clorhidratul de tramadol sau la oricare dintre excipienții medicamentului;
- insuficiență hepatică și/sau renală severe;
- intoxicație acută cu alte deprimante ale sistemului nervos central (alcool, hipnotice, alte analgezice centrale sau medicamente psihotrope);
- sindrom de întrerupere la opioide;
- tratament concomitent sau recent (mai puțin de 14 zile) cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO);
- insuficiență respiratorie severă;
- la pacienții cu epilepsie necontrolată;
- sarcină și alăptare;
- copii sub 12 ani.

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

Tratamentul cu MABRON soluție injectabilă este destinat pacienților cu vârsta peste 12 ani. Nu se recomandă la copii sub 12 ani.

La pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la opiacee administrarea de tramadol se face cu prudență.

Se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică, în special după utilizarea de lungă durată.

La persoanele cu antecedente de dependență medicamentoasă sau supradozaj medicamentos, se recomandă administrarea tramadolului pe termen scurt și sub strictă supraveghere medicală.

Pentru tratamentul durerilor cronice pe termen lung, se recomandă prudență, eventual întreruperea periodică a administrării tramadolului și utilizarea altor analgezice.

La pacienții cu dependență la opioide, medicamentul trebuie utilizate cu precauție.

MABRON soluție injectabilă nu este indicat în terapia de substituție a dependenței la opioide. Deși tramadolul este un agonist opioid nu poate suprima simptomele sindromului de întrerupere la opioide.

Se recomandă prudență la bolnavii cu antecedente de convulsii și la epileptici, atât în timpul cât și după tratament. Tramadolul poate crește riscul convulsiilor la doze mai mari decât cele recomandate (600 mg/zi) și la bolnavii tratați concomitent cu alte medicamente care scad pragul convulsivant (vezi pct. 4.5.)

Se recomandă prudență la bolnavii cu dureri abdominale acute nediagnosticsate (poate înlătura simptome esențiale pentru diagnostic).

La pacienții cu hipertensiune intracraniană, traumatisme craniene, în șoc sau cu alterarea stării de conștiență de etiologie neprecizată administrarea de tramadol se face cu multă prudență, deoarece tramadolul poate masca anumite simptome importante pentru diagnostic și aprecierea evoluției clinice. Nu se recomandă administrarea tramadolului la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală severă. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică moderată se recomandă prelungirea intervalului dintre administrări.

La vârstnicii peste 75 de ani timpul de înjumătățire poate fi crescut, de aceea se recomandă creșterea intervalului dintre doze.

Deși la doze terapeutice MABRON soluție injectabilă este puțin probabil să determine depresie respiratorie relevantă clinic; administrarea la pacienții cu depresie respiratorie existentă sau cu secreții bronșice abundente trebuie să se facă cu prudență.

Când pacientul nu mai necesită terapia cu tramadol, poate fi recomandabil să se micșoreze treptat doza pentru a se preveni simptomele de sevraj.

#### Riscul asociat utilizării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate:

Administrarea concomitentă de tramadol și medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și moarte. 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 urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### Metabolizarea prin CYP2D6

Tramadolul este metabolizat de enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, este posibil să nu se obțină un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7 % din populația caucaziană poate avea acest deficit. În schimb, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există riscul de apariție a reacțiilor adverse ale toxicității induse de opioide, chiar și la dozele prescrise uzual.

Simptomele generale ale toxicității induse de opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, micșorarea pupilelor, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

<i>Populația</i>	<i>Prevalența %</i>
Africană/etiopiană	29 %
Afro-americană	3,4% - 6,5 %
Asiatică	1,2% - 2 %
Caucaziană	3,6% - 6,5 %
Greacă	6,0 %
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1% - 2%

#### Utilizarea post-operatorie 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 funcția 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.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

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

Administrarea concomitentă cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau la mai puțin de 14 de la terminarea tratamentului cu IMAO este contraindicată (crește riscul sindromului serotoninergic, cu afectarea sistemului nervos central precum și a centrilor respiratori și circulatori, reacții adverse ce pot pune viața în pericol).

Asocierea cu deprimante ale sistemului nervos central (hipnotice, sedative, anxiolitice, alte opioide analgezice sau antitusive centrale și antihistaminice H<sub>1</sub> sedative) inclusiv alcool crește riscul deprimării sistemului nervos central.

Administrarea concomitentă cu opioizi agoniști-antagoniști (buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu este recomandată, deoarece acestea scad efectul analgezic al tramadolului.

Carbamazepina și alți inductori enzimatici cresc viteza de metabolizare a tramadolului, diminuând astfel intensitatea și durata efectului analgezic.

##### Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate:

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces datorită efectului deprimant suplimentar asupra SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Asocierea cu medicamente care scad pragul convulsivant (neuroleptice, antidepresive triciclice, inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină, alte analgezice cu acțiune centrală, anestezice locale) crește riscul convulsiilor.

Studiile farmacocinetice au evidențiat că în cazul administrării concomitente sau anterioare de cimetidină (inhibitor enzimatic) nu determină interacțiuni semnificative clinic.

Ketoconazolul și eritromicina (inhibitori ai CYP3A4), pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilarea), probabil și a metabolitului activ (o-desmetiltramadolului). Nu a fost stabilită importanța clinică a acestor interacțiuni.

Cazuri izolate de apariție a sindromului serotoninergic au fost raportate la asocierea cu inhibitori ai recaptării de serotonină sau, alți agenți serotoninergici, manifestat prin confuzie, oboseală, febră, transpirații, ataxie, hiperreflexie, mioclonii, diaree. În general, întreruperea administrării medicamentelor serotoninergice este urmată de o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de natura și severitatea simptomelor.

Asocierea cu anticoagulante orale (warfarină) se face cu prudență, deoarece au fost raportate creșterii ale INR și a echimozelor la unii pacienți.

Deși teoretic există posibilitatea interacțiunii tramadolului cu litiul, nu a fost raportată nicio astfel de interacțiune.

Pe perioada tratamentului cu tramadol nu se recomandă consumul băuturilor alcoolice, deoarece alcoolul etilic potențează efectul sedativ al opioidelor.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tramadolului la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat unele efecte embriotoxice (vezi pct.5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

MABRON soluție injectabilă nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Tramadolul administrat înainte sau în timpul nașterii nu afectează contractilitatea uterului. La nou-născuți poate determina modificări ale frecvenței respiratorii, care, în general, nu sunt semnificative clinic.

##### Alăptarea

Aproximativ 0,1 % din doza de tramadol administrată mamei se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, pentru o doză zilnică de până la 400 mg administrată mamei pe cale orală, cantitatea medie corespunzătoare de tramadol ingerată de sugarii alăptați la sân este de 3 % din doza ajustată în funcție de greutatea mamei. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, nu este necesar să se întrerupă alăptarea în urma unei singure doze de tramadol.

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

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt greața și amețelile, ambele apărând la mai mult de 10% dintre pacienți.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: Foarte frecvente (>1/10), Frecvente (>1/100, <1/10), Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10000, <1/1000), Foarte rare (<1/10000) și Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Aparate și sisteme	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice	Rare	- modificări de dispoziție (disforie) - modificări de activitate (creștere sau supresie) - modificări ale capacității senzoriale și cognitive (capacitate decizională, tulburări de percepție) - halucinații - confuzie - tulburări ale somnului - anxietate - coșmaruri - dependență
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	- vertij
	Frecvente	- cefalee - somnolență
	Rare	- modificarea apetitului - parestezii - tremurături - depresie respiratorie - convulsii epileptiforme - contracții musculare involuntare - coordonare anormală - sincopă
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	- hipoglicemie
Tulburări oculare	Rare	- vedere încețoșată
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	- afectarea ritmicității cardiace: palpitații, tahicardie, stare de leșin, colaps cardiovascular
	Rare	- bradicardie - creșterea tensiunii arteriale

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	- dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	- greață
	Frecvente	- vărsătură - constipție - xerostomie
	Mai puțin frecvente	- râgâială, diaree, discomfort gastric
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	- creșterea transaminazelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	- transpirații
	Rare	- mâncărime, rash, flushing
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	- scăderea forței musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	- disurie și reducerea diurezei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	- fatigabilitate
	Rare	- reacții alergice (dispnee, bronchospasm, wheezing, edem angioneurotic, edem cutanat) - anafilaxie

<sup>1</sup> **Aceste reacții adverse pot să apară în cazul administrării intravenoase sau la pacienți supuși unui stres fizic.**

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

Administrarea de lungă durată a tramadolului poate cauza dependență (vezi pct. 4.4). Pot să apară următoarele simptome de întrerupere, similare celor care apar în cazul întreruperii administrării opioidelor: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastrointestinale.

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

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

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

#### 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>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

În principiu, în cazul supradozajului cu tramadol sunt de așteptat simptome similare celor care apar în cazul altor analgezice cu acțiune centrală (opioide). Aceste simptomele includ: mioză, vărsături, sedare, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator, hipotensiune, colaps cardiocirculator, șoc hipovolemic, tulburări ale conștienței până la comă.

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

Tratamentul supradozajului cu MABRON soluție injectabilă numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este adecvat pentru eliminarea toxicului, datorită încetinirii eliminării plasmatice a tramadolului prin aceste metode.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: derivați naturali din opiu, alte opioide, cod ATC: N02AX02.

##### Mecanism de acțiune

Tramadolul este un analgezic opioid cu acțiune centrală, ce face parte din clasa chimică a ciclohexanolului. Este un agonist pur, neselectiv, cu acțiune asupra receptorilor opioizi  $\mu$ ,  $\delta$  și  $\kappa$ , cu afinitate mai mare asupra receptorului  $\mu$ . Alte mecanisme care contribuie la efectul său analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale a noradrenalinei și creșterea eliberării serotoninei. Efectul analgezic rezultă din activitatea sinergică a celor două mecanisme de acțiune: acțiune agonistă la nivelul receptorilor opioizi  $\mu$  și  $\kappa$  și prin acțiune la nivelul sistemului descendent monoaminergic. Tramadolul se prezintă sub forma unui amestec racemic format din doi enantiomeri, (+), ce este predominant activ ca opioid cu activitate preferențială pentru receptorii  $\mu$  și enantiomerul (-), ce acționează predominant ca un inhibitor al recaptării noradrenalinei și serotoninei. Are o acțiune analgezică comparabilă cu cea a agoniștilor morfینici parțiali. Intensitatea efectului analgezic este comparabil cu cel al petidinei și codeinei și este de 10 ori mai slab decât efectul morfinei. Potența tramadolului este de 1/10-1/6 din cea a morfinei.

##### Efecte farmacodinamice

Efectul analgezic apare la mai puțin de o oră de la administrare, are maximum la 2-3 ore și durează 6 ore. Doza maximă recomandată este de 400 mg/zi.

Tramadolul are efect antitusiv. Tramadolul produce depresie respiratorie și cardiacă minimă. Tramadolul, în doze terapeutice, practic nu are 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.

##### Copii și adolescenți

Efectele administrării enterală și parenterală de tramadol au fost investigate în studiile clinice care au implicat mai mult de 2000 de pacienți, copii și adolescenți de la nou-născuți la vârsta de 17 ani.

Indicațiile pentru tratarea durerilor analizate în cadrul acestor studii au inclus durere după o intervenție chirurgicală (în principal durere abdominală), după extracții dentare chirurgicale, dureri cauzate de fracturi, arsuri și traume, precum și alte afecțiuni dureroase care pot necesita un tratament analgezic de cel puțin 7 zile.

La o singură doză de până la 2 mg/kg sau în doze multiple de până la 8 mg/kg pe zi (până la un maxim de 400 mg pe zi) eficacitatea tramadolului este superioară de cea a placebo și superioară sau egală cu cea a paracetamolului, nalbufinei, petidinei sau cu dozele mici de morfină. Studiile efectuate au confirmat eficacitatea tramadolului. Profilul de siguranță al tramadolului a fost similar la adulți și copii mai mari de 1 an (vezi pct. 4.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

La doze terapeutice, tramadolul are un profil farmacocinetic linear.

Relația dintre concentrația plasmatică și efectul analgezic este dependentă de doză, dar variază considerabil în cazuri izolate. O concentrație plasmatică de 100 – 300 ng clorhidrat de tramadol/ml este, de regulă, eficace.

### Distribuție

Tramadolul se distribuie larg în țesuturi. Volumul de distribuție după administrare orală la voluntari tineri este de 203±40 litri. Legarea de proteinele plasmatică este de 20%. Tramadolul traversează barierele hemato-encefalică și feto-placentară. Concentrațiile din sângele ombilical reprezintă 80% din cele materne. În laptele matern se excretă cantități foarte mici din substanța activă și din derivatului său O-demetilat (0,1%, respectiv 0,02% din doza administrată).

Timpul de înjumătățire plasmatică,  $t_{1/2}$ , este de aproximativ 6 ore, fiind independent de modul de administrare. La pacienții cu vârsta peste 75 ani poate fi prelungit de aproximativ 1,4 ori.

### Metabolizare

Tramadol este metabolizat (aproximativ 85%) în principal prin N- și O-demetilare, folosind izoenzimele citocromului P450, în principal CYP2D6, apoi produșii o-demetilați sunt conjugați cu acidul glucuronic. Doar metabolitul O-demetil tramadol ( $M_1$ ) este activ farmacodinamic. Există diferențe cantitative interindividuale considerabile între ceilalți metabolizi. Până în prezent, în urină s-au identificat unsprezece metabolizi. Studiile la animale au evidențiat că O-demetiltramadolul este mai potent decât substanța activă de 2–4 ori. Timpul său de înjumătățire plasmatică,  $t_{1/2, \beta}$  (6 voluntari sănătoși) este în medie de 7,9 ore (5,4 – 9,6 ore) și este aproximativ egal cu cel al tramadolului.

Inhibarea izoenzimei CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului și a metabolitului său activ.

### Eliminare

Tramadolul și metabolizii săi se excretă aproape în totalitate (90%) pe cale renală; restul se excretă prin fecale. La pacienții cu afectarea funcției hepatic și renale, timpul de înjumătățire este crescut, astfel încât se recomandă reducerea dozelor și prelungirea intervalului dintre doze.

Metabolismul tramadolului și al  $M_1$  este redus la pacienții cu ciroză hepatică severă, de aceea se vor ajusta dozele. La pacienții cu ciroză hepatică, s-a determinat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 13,3 ± 4,9 ore (tramadol) și de 18,5 ± 4,9 ore (O-demetiltramadol), iar într-un caz izolat 22,3 ore, respectiv 36 ore. La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul plasmatic al creatininei < 5 ml/min) valorile au fost de 11 ± 3,2 ore și de 16,9 ± 3 ore, într-un caz izolat de 19,5 ore, respectiv 43,2 ore.

La pacienții peste 75 ani, concentrațiile plasmatică maxime sunt ușor crescute, iar timpul de înjumătățire prelungit; de aceea, este necesară ajustarea dozelor și a intervalului dintre doze.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica tramadolului și a o-desmetiltramadolului după administrarea orală a unei singure doze sau doze multiple la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani s-a dovedit a fi, în general, similară cu cea de la adulți atunci când doza este ajustată în funcție de greutatea corporală, dar mai mare/ cu o creștere la copii cu vârste variabile între 8 ani și mai mici.

A fost studiată farmacocinetica tramadolului și a o-desmetiltramadolului la copii sub 1 an, dar nu a fost caracterizată în totalitate. Informații din studiile efectuate la această grupă de vârstă au indicat faptul că



rata de formare a o-desmetiltramadolului prin CYP2D6 este în continuă creștere la nou-născuți, iar la adulți nivelul de activitate a CYP2D6 se presupune că este atins în primul an de viață. În plus, sisteme de glucuronidare imature și funcția renală imatură pot duce la eliminarea lentă și la acumularea de o-desmetiltramadol la copii sub 1 an.

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

Studiile de toxicitate la doză unică au demonstrat o toxicitate relativ mare a tramadolului la animalele de laborator. Valorile DL<sub>50</sub> sunt de aproximativ 200 mg/kg după administrare orală și <100 mg/kg după administrare i.v.. Studii de toxicitate după doză unică sau doze repetate, efectate la rozătoare și câini, au evidențiat ca organ țintă al toxicității tramadolului, ficatul, la doze de 10 ori mai mari decât cele recomandate la om.

Simptomele toxicității sunt tipice opioidelor și includ: oboseală, ataxie, vărsături, tremor, dispnee și convulsii.

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea genotoxicității și carcinogenității.

Studiile efectuate la șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect teratogen al tramadolului. Totuși s-au observat unele efecte embriotoxice, de întârziere a osificării. Tramadolul traversează bariera fetoplacentară.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu trihidrat, apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Administrarea concomitentă, în aceeași seringă, cu diazepam, diclofenac sodic, indometacin, midazolam și piroxicam, trebuie evitată întrucât determină precipitarea acestora.

### **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 1 fiolă de sticlă brună, a 2 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 fiole de sticlă brună, a câte 2 ml soluție injectabilă

Cutie cu 100 fiole de sticlă brună, a câte 2 ml soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MEDOCHEMIE LTD.

1-10 Constantinoupoleos St., Limassol, Cipru

**8. NUMĂRUL(ELE) DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE**

12343/2019/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2019

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