

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tramadol Kalceks 50 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține clorhidrat de tramadol 50 mg.

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

### 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 individuală a pacientului. În general, trebuie utilizată cea mai mică doză pentru obținerea efectului analgezic efectiv. Doza zilnică totală de 400 mg de tramadol nu trebuie depășită, cu excepția unor circumstanțe clinice speciale (de exemplu, în caz de durere indusă de neoplasme sau cazuri de durere postoperatorie severă).

Cu excepția cazurilor în care s-a prescris altfel, Tramadol Kalceks trebuie administrat după cum urmează:

##### *Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani*

Depinzând de intensitatea durerii, se administrează 50-100 mg de tramadol (corespunzând la Tramadol Kalceks 1-2 ml ) la interval de 4-6 ore. Doza totală zilnică de 400 mg nu trebuie depășită.

##### *Pacienți vârstnici*

Ajustarea dozei nu este de obicei necesară la pacienții fără insuficiență renală sau hepatică manifestată clinic. La pacienții cu vârsta peste 75 de ani eliminarea poate fi prelungită. În consecință este necesară extinderea intervalului între administrarea dozelor, conform cerințelor individuale.

##### *Insuficiență renală/dializă și insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică eliminarea tramadolului este întârziată. La acești pacienți este necesară luarea în considerare a prelungirea intervalelor între administrarea dozelor, conform necesităților pacientului.

#### *Copii și adolescenți*

Tramadol Kalceks nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 1 an.

Pentru copiii cu vârsta de până la 12 ani, doza unică de tramadol este de 1-2 mg per kg corp. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru obținerea analgeziei. Doza totală zilnică nu trebuie să depășească cea mai mică dintre următoarele doze – 8 mg/kg corp sau 400 mg de substanță activă.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă (soluția trebuie injectată lent (1ml (50 de mg de clorhidrat de tramadol) pe minut)), intramusculară sau injectare subcutanată. De asemenea, Tramadol Kalceks poate fi diluat în soluție perfuzabilă (de exemplu, clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5%) și administrat ca perfuzie.

Pentru instrucțiuni cu privire la diluarea medicamentului înainte administrării, vezi pct. 6.6.

#### Durata administrării

În niciun caz, tramadol nu trebuie administrat pe o perioadă mai mare decât este absolut necesar. Dacă este absolut necesar tratamentul de lungă durată al durerii din cauza naturii și severității bolii, atunci este necesară monitorizarea cu atenție și regulată (dacă este necesar, cu pauze în tratament) pentru a stabili dacă și în ce măsură tratamentul este necesar în continuare.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.;
- Intoxicație acută cu alcool, hipnotice, analgezice, opioide sau alte medicamente psihotrope;
- Pacienți tratați cu inhibitori MAO sau care au utilizat aceste medicamente în ultimele 14 zile (vezi pct. 4.5);
- Pacienți cu epilepsie necontrolată adecvat prin tratament;
- Pentru tratamentul sevrajului ca urmare a consumului de narcotice.

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

#### *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:

Populația	Prevalența %
Africană/etiopiană	29 %
Afro-americană	3,4 % - 6,5 %
Asiatică	1,2 % - 2 %
Caucasiană	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.

#### *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 tramadol în monoterapie (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Dacă tratamentul concomitent cu alți agenți serotoninergici se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al 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 avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor. Oprirea administrării medicamentelor serotoninergice duce, de obicei, la o îmbunătățire rapidă.

#### *Tulburări respiratorii în timpul somnului*

Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASCn) și hipoxemie în timpul somnului. Utilizarea de opioide crește riscul de ASCn într-o manieră care depinde de doză. La pacienții care prezintă ASCn se va lua în considerare reducerea dozei totale de opioide.

#### *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.

Tramadol poate fi utilizat doar cu precauție specială la pacienții dependenți de opioide, pacienți cu traumatisme craniene, șoc, nivel de conștiență redus de etiologie necunoscută, tulburări ale centrului respirator sau funcției respiratorii, tensiune intracraniană crescută.

La pacienții cu sensibilitate la opiacee medicamentul poate fi utilizat doar cu precauție.

Trebuie luate măsuri de precauție când se tratează pacienți cu deprimare respiratorie sau care utilizează concomitent medicamente care deprimă SNC (vezi pct. 4.5), sau dacă doza recomandată este depășită semnificativ (vezi pct. 4.9) pentru că posibilitatea de deprimare respiratorie nu poate fi exclusă în aceste cazuri.

S-au raportat convulsii la pacienți care utilizează tramadol la doza recomandată. Riscul poate crește când doza de tramadol depășește doza zilnică recomandată (400 mg). Tramadolul poate crește riscul de episoade convulsive la pacienții care utilizează alte medicamente care reduc pragul convulsivant (vezi pct. 4.5). La pacienții cu epilepsie sau susceptibili pentru episoade convulsive, tramadolul nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar.

Se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică, în special după utilizarea de lungă durată. În consecință, la pacienții cu tendință spre abuzul de medicamente sau dependență, tratamentul cu tramadol trebuie administrat doar pentru perioade scurte și sub strictă supraveghere medicală.

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

Acest medicament nu este adecvat ca substituent la pacienții dependenți de opiacee. Cu toate că tramadolul este un agonist opioid, nu poate suprima sindromul de sevraj indus de morfină.

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

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

##### *Inhibitori MAO*

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

La pacienții tratați cu inhibitori MOA în intervalul de 14 zile anterioare utilizării de opioid petidină s-au observat interacțiuni care pot pune viața în pericol, afectând sistemul nervos central și funcțiile respiratorie și cardiovasculară. Aceleași interacțiuni cu inhibitori MAO nu pot fi excluse în timpul tratamentului cu tramadol.

##### *Cimetidină*

Rezultatele studiilor farmacocinetice de până acum au arătat că administrarea concomitentă sau anterioară de cimetidină (inhibitor enzimatic) este puțin probabil să producă interacțiuni clinic relevante.

##### *Carbamazepină*

Administrarea simultană sau anterioară de carbamazepină (inductor enzimatic) poate reduce efectul analgezic și poate scurta durata de acțiune.

##### *Substanțe cu efect asupra SNC*

Administrarea concomitentă de Tramadol Kalceks cu alte substanțe cu efect deprimant asupra SNC, incluzând alcool, poate potența efectele asupra SNC (vezi pct. 4.8).

Tramadol poate induce convulsii și crește potențialul de a provoca convulsii al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), antidepresivelor triciclice, antipsihoticelor și altor medicamente care reduc pragul convulsivant (cum sunt bupropionă, mirtazapină, tetrahidrocannabinol).

Utilizarea terapeutică concomitentă a tramadolului cu medicamente serotonergice, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN), inhibitori MAO (vezi pct. 4.3), antidepresive triciclice și mirtazapină poate cauza sindrom serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8).

##### *Derivate cumarinice*

Trebuie exercitată precauție în cazul administrării concomitente de Tramadol și derivate de cumarină (de exemplu warfarină) din cauza cazurilor raportate de valori crescute ale INR și sângerări majore și echimoze la unii pacienți.

##### *Inhibitori ai CYP3A4*

Alte substanțe active cunoscute ca inhibitori ai enzimei CYP3A4, cum sunt ketoconazol și eritromicină, pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilarea) și probabil și metabolizarea metabolitului activ O-demetilat. Importanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost studiată (vezi pct. 4.8).

##### *Ondasetron*

Într-un număr limitat de studii, utilizarea pre- sau postoperatorie a antiemeticii ondasetron, un antagonist al receptorului 5-HT<sub>3</sub>, a crescut necesarul de tramadol la pacienților cu durere postoperatorie.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Studiile la animale cu tramadol administrat în doze foarte mari au arătat efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neonatale. Tramadolul traversează placenta. Nu există dovezi adecvate cu privire la siguranța administrării tramadolului în timpul sarcinii la om. În consecință, tramadolul nu trebuie administrat la gravide.

Tramadolul - administrat înainte sau în timpul nașterii - nu influențează contractibilitatea uterină. La nou-născuți poate induce modificări ale ritmului respirator, care nu sunt relevante clinic. Administrarea prelungită în timpul sarcinii poate duce la simptome de sevraj la nou-născut.

### 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.

### Fertilitate

Studiile de după punerea pe piață nu sugerează existența unui efect al tramadolului asupra fertilității. Studiile la animale nu au demonstrat efecte ale tramadolului asupra fertilității.

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

Chiar și atunci când este utilizat conform recomandărilor, tramadolul poate produce reacții adverse cum sunt somnolența și amețeala și, ca urmare, poate diminua reacțiile șoferilor și utilizatorilor de utilaje. Aceasta se aplică în special în cazul utilizării concomitente cu alte substanțe psihotrope și alcool.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu sistemul MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt clasificate conform următoarei convenții: 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt greața și amețeala. Acestea apar la mai mult de 10% din pacienți.

### Tulburări ale sistemului imunitar

*Rare:* reacții alergice (de exemplu dispnee, bronhospasm, wheezing, angioedem) și anafilaxie.

### Tulburări cardiace

*Mai puțin frecvente:* efect asupra funcției cardiovasculare (palpitații, tahicardie). Aceste reacții adverse pot apărea în special la administrarea intravenoasă și la pacienți în stare de stres fizic.

*Rare:* bradicardie.

### Investigații diagnostice

*Rare:* creștere a tensiunii arteriale.

### Tulburări vasculare

*Mai puțin frecvente:* efecte asupra funcției cardiovasculare (hipotensiune arterială posturală sau colaps cardiovascular). Aceste reacții adverse pot apărea în special la administrarea intravenoasă și la pacienți în stare de stres fizic.

### Tulburări ale sistemului nervos

*Foarte frecvente:* amețeală.

*Frecvente:* cefalee, somnolență.

*Rare:* parestezie, tremor, convulsii epileptiforme, contracții involuntare ale mușchilor, tulburări de coordonare, sincope, tulburări de vorbire.

Convulsiile au apărut în principal după administrarea de doze mari de tramadol sau după tratamentul concomitent cu medicamente care reduc pragul convulsivant (vezi pct. 4.4 și 4.5).

*Cu frecvență necunoscută:* sindrom serotoninergic.

### Tulburări metabolice și de nutriție

*Rare:* modificări ale apetitului alimentar.

*Cu frecvență necunoscută:* hipoglicemie.

### Tulburări psihice

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

Reacțiile adverse de natură psihică care pot apărea după administrarea de tramadol variază în intensitate și natură în funcție de individ (depinzând de durata tratamentului și personalitatea individului). Acestea includ schimbări de dispoziție (de obicei euforie, ocazional disforie), modificări ale activităților (de obicei suprimare, ocazional hiperactivitate) și schimbări în capacitatea cognitivă și senzorială (de exemplu, modificări ale comportamentului decizional, tulburări de percepție).

Se poate instala dependența de medicament. Pot apărea simptome de sevraj, similare cu cele date de încetarea consumului de opiacee. Acestea includ: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale. Alte simptome care au fost asociate foarte rar cu încetarea administrării de tramadol sunt: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezie, tinnitus și simptome neobișnuite ale SNC (adică confuzie, iluzii, depersonalizare, pierdere a contactului cu realitatea, paranoia).

### Tulburări oculare

*Rare:* mioză, midriază, vedere încețoșată.

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

*Rare:* deprimare respiratorie, dispnee.

Dacă dozele recomandate sunt depășite în mod considerabil sau sunt administrate concomitent alte substanțe cu efect deprimant asupra SNC (vezi pct. 4.5), poate să apară deprimare respiratorie.

S-au raportat exacerbări ale astmului bronșic, cu toate că o relație cauzală nu a putut fi stabilită.

*Cu frecvență necunoscută:* sughit.

### Tulburări gastro-intestinale

*Foarte frecvente:* greață.

*Frecvente:* constipație, xerostomie, vărsături.

*Mai puțin frecvente:* eructații, disconfort gastro-intestinal (senzație de presiune la nivelul stomacului, balonare), diaree.

### Tulburări hepatobiliare

*Foarte rare:* în câteva cazuri izolate au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, în conexiune temporală cu tratamentul cu tramadol.

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Frecvente:* hiperhidroză.

*Mai puțin frecvente:* reacții cutanate (de exemplu prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie).

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

*Rare:* slăbiciune musculară.

### Tulburări renale și ale căilor urinare

*Rare:* tulburări de micțiune (disurie și retenție de urină).

## Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente:* fatigabilitate.

## 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

În principiu, în cazul intoxicației cu tramadol sunt de așteptat simptome similare cu cele determinate de alte analgezice cu acțiune centrală (opioace). Acestea includ în particular mioză, vărsături, colaps cardiovascular, afectare a nivelului de conștiență până la comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator. A fost raportat și sindromul serotoninergic.

### *Tratament*

Trebuie luate măsurile generale de tratament de urgență. Se menține permeabilitatea căilor respiratorii (prin aspirație), se instituie măsuri de susținere a funcțiilor respiratorie și circulatorie, depinzând de simptome. Antidotul pentru deprimarea respiratorie este naloxona. În studiile la animale naloxona nu a avut efect asupra convulsiilor. În acest caz trebuie administrat intravenos diazepam.

În caz de intoxicație orală, decontaminarea gastrointestinală prin administrarea de cărbune activat sau prin lavaj gastric este recomandată doar în primele 2 ore după ingestia de tramadol. Decontaminarea gastrointestinală la un moment ulterior este utilă doar dacă intoxicația s-a produs prin ingestia unor cantități excepțional de mari sau a unor forme farmaceutice cu eliberare prelungită.

Tramadolul este eliminat doar minimal din sânge prin hemodializă sau hemofiltrare. Ca urmare, tratamentul intoxicației acute cu Tramadol Kalceks doar prin hemodializă sau hemofiltrare nu este adecvat pentru detoxifiere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

### Mecanism de acțiune

Tramadol este un analgezic opioid cu acțiune centrală. Este un agonist pur non-selectiv al receptorilor opioizi  $\mu$ ,  $\delta$  și  $\kappa$ , cu o afinitate mai mare pentru receptorul  $\mu$ . Alte mecanisme care contribuie la efectul său analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale a noradrenalinei și potențarea eliberării serotoninei.

Tramadol are efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, dozele de tramadol cu efect analgezic, într-un interval larg de valori de doze, nu au efect de deprimare respiratorie. De asemenea, motilitatea gastrointestinală este mai puțin afectată. Efectele asupra sistemului cardiovascular tind să fie ușoare. Potența tramadolului este raportată a fi între 1/10 și 1/6 din cea a morfinei.

### Copii și adolescenți

Efectele administrării orale și parenterale de tramadol au fost cercetate în studii clinice, care au inclus peste 2000 de copii și adolescenți, de la nou-născuți până la adolescenți cu vârsta de 17 ani. Indicațiile pentru tratamentul durerii evaluate în aceste studii clinice au inclus durerea postoperatorie (în principal abdominală), după extracții chirurgicale de dinți, indusă de fracturi, arsuri și traumatisme precum și

alte afecțiuni dureroase pentru care există probabilitatea necesității unui tratament analgezic cu durata de cel puțin 7 zile.

În cazul administrării de doze unice de până la 2 mg/kg corp sau de doze repetate de până la 8 mg/kg corp pe zi (dar nu mai mult de 400 mg pe zi), eficacitatea tramadolului a fost demonstrată a fi superioară comparativ cu placebo și superioară sau egală cu cea a paracetamolului, nalbufinei, petidinei sau dozelor mici de morfină. Studiile clinice au confirmat eficacitatea tramadolului. Profilul de siguranță al tramadolului a fost similar la pacienții adulți și pacienți adolescenți și copii cu vârsta peste 1 an (vezi pct. 4.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intramusculară la om, tramadolul este absorbit rapid și complet: valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) este atinsă după 45 de minute, iar biodisponibilitatea este de aproximativ 100%. Tramadolul are o afinitate crescută la nivel tisular ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 20%.

Tramadolul traversează barierele hemato-encefalică și placentară. Cantități foarte mici de substanță și derivatul său O-demetil sunt excretate în laptele matern (0,1% și respectiv 0,02% din doza administrată).

Inhibarea uneia sau amândurora dintre tipurile de izoenzime CYP3A4 și CYP2D6 implicate în metabolizarea tramadolului poate modifica concentrația plasmatică a tramadolului sau metaboliților săi activi.

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

La om, tramadolul este metabolizat în principal prin N- și O-demetilare și prin conjugarea produșilor de O-demetilare cu acidul glucuronic. Doar O-demetiltramadolul este activ farmacologic. Există diferențe cantitative individuale considerabile între ceilalți metaboliți. Până acum au fost identificați 11 metaboliți în urină. Studiile la animale au demonstrat că O-demetil-tramadol este mai puternic decât substanța părinte cu un factor de 2-4 ori. Timpul său de înjumătățire plasmatică prin eliminare  $t_{1/2,\beta}$  (determinat la 6 voluntari sănătoși) este de 7,9 ore (interval de 5,4-9,6 ore) și este aproximativ același cu al tramadolului.

Tramadolul are un profil farmacocinetic liniar în intervalul de doze terapeutice. Relația dintre concentrația plasmatică și efectul analgezic este dependentă de doză, dar variază considerabil în cazuri izolate. O concentrație plasmatică de 100-300 ng/ml este de obicei eficace.

### Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale tramadolului și O-demetil-tramadolului după administrarea orală de doze unice sau doze repetate la subiecți cu vârsta de 1 până la 16 ani au fost determinate a fi în mod general similare cu cele observate la adulți, atunci când se ajustează doza per greutate corporală, dar cu o variabilitate mai mare la copiii cu vârsta de până la 8 ani (inclusiv).

Proprietățile farmacocinetice ale tramadolului și O-demetil-tramadolului administrat la copii cu vârsta sub 1 an au fost investigate, dar nu au fost complet caracterizate. Informațiile din studiile care au inclus și acest grup de vârstă indică că rata de formare a O-demetil-tramadolului prin enzima CYP2D6 crește continuu la nou-născuți, iar valorile de activitate ale enzimei CYP2D6 înregistrate la adulți sunt prezumate a fi atinse în jurul vârstei de 1 an. În plus, sistemele imature de glucuroconjugare și



funcția renală imatură pot duce la eliminarea lentă și acumularea de O-demetil-tramadol la copiii cu vârsta de până la 1 an.

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

În cazul administrării pe cale orală și parenterală de doze repetate de tramadol, timp de 6-26 de săptămâni, la șobolani și câini și în cazul administrării orale timp de 12 luni la câini, investigațiile hematologice, clinico-chimice și histologice nu au arătat dovezi de modificări induse de substanța activă. Manifestări la nivelul sistemului nervos central au apărut doar după administrarea de doze considerabil mai mari decât cele din intervalul de doze terapeutice: neliniște (agitație), hipersalivație, convulsii și creștere lentă în greutate. Șobolani și câinii au tolerat doze de 20mg/kg corp și respectiv 10mg/kg corp, iar câinii doze administrate rectal de 20 mg/kg corp fără niciun fel de reacții.

La șobolani, administrarea de doze peste 50 mg/kg corp și zi a determinat efecte toxice la femele și au crescut rata mortalității puilor nou-născuți. La descendenți, retardul a luat forma tulburărilor de osificare și întârziere a deschiderii fantelor vaginală și palpebrală. La iepuri s-au constatat efecte toxice la femele la doze de peste 125mg/kg corp și anomalii scheletale la descendenți.

În anumite sisteme de testare *in vitro* au fost constatate efecte mutagene. În testele *in vivo* nu s-au constatat astfel de efecte. Conform cunoștințelor acumulate până la acest moment, tramadolul poate fi clasificat ca non-mutagen.

Studiile cu privire la potențialul tumorigen al clorhidratului de tramadol s-au efectuat la șobolani și șoareci. Studiul la șobolani nu a arătat dovezi asupra niciunei creșteri a incidenței tumorilor induse de substanța activă. Studiul la șoareci a arătat o incidență crescută a adenomului hepatocelular la masculi (dependentă de doză, creștere nesemnificativă la doze de peste 15mg/kg) și o creștere a incidenței tumorilor pulmonare la femele în cazul administrării de doze din întregul interval (semnificativă, dar non-dependentă de doză).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu trihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Tramadol Kalceks nu trebuie amestecat cu soluții injectabile sau perfuzabile care conțin diclofenac, indometacin, fenibutazonă, diazepam, midazolam, flunitrazepam și gliceril trinitrat. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

Odată ce fiola a fost deschisă, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru 48 de ore, la 25 °C, în condițiile diluării cu soluție de clorură de sodiu 0,9% și soluție de glucoză 5%.

Din punct de vedere microbiologic, în caz că metoda de deschidere/diluare nu previne riscul de contaminare microbiologică, medicamentul ar trebui utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

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

A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condiții de păstrare după diluare sau după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml sau 2 ml de soluție în fiole din sticlă incoloră, din borosilicat, de tip I, cu inel de rupere sau punct de rupere.

5 fiole sunt ambalate într-o tăviță din PVC.

Cutie cu 1 tăviță din PVC (5 fiole) sau cu 2 tăvițe din PVC (10 fiole).

Ambalaj de uz spitalicesc - Cutie cu 20 tăvițe din PVC (100 fiole).

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

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

Doar pentru unică utilizare.

Tramadol Kalceks este compatibil cu soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și cu soluția perfuzabilă de glucoză 5%.

### Calcularea volumului per administrare

- 1) Se calculează doza totală de clorhidrat de tramadol (mg) necesară: greutate corporală (kg) x doza (mg/kg).
- 2) Se calculează volumul (ml) de soluție diluată de administrat: se împarte doza totală (mg) la o concentrație adecvată a soluției diluate (mg/ml; vezi tabelul de mai jos).

**Tabel.** Diluarea soluției de Tramadol Kalceks pentru administrare injectabilă/perfuzabilă

Concentrația soluției diluate (mg clorhidrat de tramadol /ml)	Tramadol Kalceks 50 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă (fiolă de 1 ml) + cantitatea de solvent adăugată	Tramadol Kalceks 50 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă (fiolă de 2 ml) + cantitatea de solvent adăugată
25,0 mg/ml	1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml
16,7 mg/ml	1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml
12,5 mg/ml	1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml
10,0 mg/ml	1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml
8,3 mg/ml	1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml
7,1 mg/ml	1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml
6,3 mg/ml	1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml
5,6 mg/ml	1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml
5,0 mg/ml	1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml

Conform calculelor dumneavoastră, se diluează conținutul fiolei de Tramadol Kalceks prin adăugarea unei cantități adecvate de solvent, se amestecă și se administrează volumul calculat de soluție diluată.

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

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057,

Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13654/2021/01-02-03-04-05-06

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

Data primei autorizări – Octombrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2022