

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRADOGUT 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula di TRADOGUT contiene 50 mg di tramadolo cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Bianche, impresse con "T50".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore di grado da moderato a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace.

Posologia per adulti e adolescenti dai 12 anni di età o maggiori:

La dose (singola) raccomandata per il controllo di un dolore moderato è di 50 mg di tramadolo cloridrato (1 capsula) Se il controllo del dolore non è ancora adeguato dopo 30-60 minuti, somministrare un'altra dose singola di 50 mg di tramadolo cloridrato (1 capsula).

In caso di dolore intenso dove non può essere raggiunta un'adeguata analgesia va somministrata una dose singola di 100 mg di tramadolo cloridrato (2 capsule).

Le dosi terapeutiche di tramadolo cloridrato forniscono una adeguata analgesia per la durata in media di 4-8 ore, a seconda della intensità del dolore.

Non si deve eccedere la dose totale giornaliera di 400 mg di tramadolo cloridrato (8 capsule) salvo in circostanze cliniche particolari. Dosi giornaliere significativamente più elevate possono essere necessarie in caso di dolore intenso dopo interventi chirurgici o nel trattamento del dolore da cancro.

Popolazione pediatrica

TRADOGUT capsule non dev'essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni, dato che la sicurezza ed efficacia non è stata stabilita.

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino a 75 anni di età in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei pazienti anziani, oltre i 75 anni di età, l'eliminazione del farmaco può essere più lenta. Perciò, se necessario, l'intervallo di somministrazione deve essere aumentato secondo le esigenze del paziente.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione di tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. TRADOGUT capsule non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica e/o renale.

Nota

Le dosi raccomandate vanno considerate come una linea guida.

I pazienti devono sempre ricevere la dose più bassa che assicura un controllo efficace del dolore. Il trattamento del dolore cronico va preferibilmente realizzato con uno schema di dosaggio fisso.

Il tramadolo non deve essere mai usato più a lungo di quanto non sia assolutamente necessario per il controllo del dolore. Se la natura e la gravità della malattia sottostante suggeriscono il bisogno di un trattamento prolungato del dolore, la necessità medica di una analgesia continua con tramadolo va riconsiderata con cura a brevi e regolari intervalli (cioè mediante interruzioni del trattamento).

Modo di somministrazione

Le capsule vanno assunte intere con una quantità sufficiente di liquidi, indipendentemente dai pasti.

Da ingerire intere con acqua, senza masticare.

Per pazienti con difficoltà a deglutire, le capsule possono essere aperte. Devono essere aperte con molta cautela tirando e girando le estremità sopra un cucchiaino in modo da depositare tutti i granuli sul cucchiaino. Da non masticare. Da ingerire tutti i granuli con acqua.

4.3 Controindicazioni

Il tramadolo non deve essere somministrato a pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo tramadolo cloridrato, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.;
- con intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici ad attività centrale, oppioidi o altri farmaci psicotropi;
- in trattamento contemporaneo con inibitori delle monoaminossidasi (farmaci specifici attivi contro la depressione) o se tali farmaci sono stati assunti nel periodo di 14 giorni prima dell'inizio del trattamento con TRADOGUT capsule;
- affetti da epilessia non controllata.

Il tramadolo non deve essere impiegato come farmaco di sostituzione in pazienti dipendenti dagli oppioidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio derivato dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di TRADOGUT capsule e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere TRADOGUT capsule in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di tolleranza, dipendenza e sintomi da astinenza:

Possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. A dosi terapeutiche, sintomi da sospensione sono stati riportati con una frequenza di 1 su 8000. Rapporti di dipendenza e abuso sono meno frequenti. A causa di questo potenziale della sostanza la necessità clinica di un trattamento analgesico continuato deve essere riconsiderata con regolarità.

Se un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza.

In pazienti con tendenza ad abuso di farmaci o di dipendenza i trattamenti devono essere di breve durata sotto stretta osservazione medica.

TRADOGUT capsule non costituisce una sostituzione idonea per i pazienti con dipendenza da oppioidi. Il prodotto non sopprime i sintomi derivanti dall'astinenza dalla morfina, malgrado si tratti di un oppioide agonista.

Metabolismo del CYP2D6:

Il tramadolo viene metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se un paziente mostra una carenza di questo enzima o ne è completamente privo, potrebbe non ottenere un adeguato effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7 % della popolazione caucasica potrebbe presentare questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra-rapido, esiste il rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosaggi comunemente prescritti.

Sintomi generali di tossicità da oppioidi comprendono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupille contratte, nausea, vomito, stipsi e mancanza di appetito. Nei casi gravi, ciò può includere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che possono mettere in pericolo la vita e molto raramente essere fatali. Le stime sulla prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

Popolazione	Prevalenza %
Africana/Etiope	29 %
Afroamericana	da 3,4 % a 6,5 %
Asiatica	da 1,2 % a 2 %
Caucasica	da 3,6 % a 6,5 %
Greca	6,0 %
Ungherese	1,9 %
Nordeuropea	da 1 % a 2 %

Sono stati segnalati casi di convulsioni dopo la somministrazione di dosi terapeutiche e tale rischio può aumentare in caso di assunzione di dosi superiori al limite giornaliero massimo (400 mg). Il rischio di convulsioni può aumentare in pazienti che assumono tramadolo e contemporaneamente farmaci che possono ridurre la soglia convulsiva (vedi paragrafo 4.5). Pazienti con una storia di epilessia o quelli soggetti a convulsioni devono essere trattati con tramadolo solo in caso di assoluta necessità.

Particolari precauzioni nell'uso del tramadolo sono necessarie nei seguenti casi:

- dipendenza da oppioidi;
- diminuito stato di coscienza di origine sconosciuta, shock;

- disturbi del centro respiratorio e della funzione respiratoria;
- disturbi associati ad elevata pressione intracranica causata da traumi cranici.

I Pazienti con una storia di ipersensibilità nei confronti degli oppioidi o con grave compromissione renale ed epatica devono essere trattati con prudenza con questo medicinale.

Popolazione pediatrica

Uso post-operatorio nei bambini

Nella letteratura pubblicata ci sono state segnalazioni relative al fatto che tramadolo somministrato in ambito post-operatorio nei bambini a seguito di tonsillectomia e/o adenoidectomia per apnea ostruttiva nel sonno, ha portato al verificarsi di eventi avversi rari ma pericolosi per la vita. Occorre adottare estrema cautela quando tramadolo viene somministrato ai bambini per alleviare il dolore post-operatorio e deve essere accompagnata da un attento monitoraggio dei sintomi di tossicità da oppioidi, inclusa la depressione respiratoria.

Bambini con funzione respiratoria compromessa

L'uso di tramadolo non è raccomandato nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui patologie neuromuscolari, gravi patologie cardiache o respiratorie, infezioni delle vie respiratorie superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche complesse.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La vita di pazienti trattati con inibitori delle monoaminoossidasi, entro i 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppiode petidina, è stata messa in pericolo a causa di interazioni a livello del sistema nervoso centrale e dei centri che regolano la respirazione e la circolazione. La possibilità che si verifichino interazioni simili tra inibitori delle monoaminoossidasi e tramadolo non può essere esclusa (si veda paragrafo 4.3).

Il tramadolo può potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale prodotti da altre sostanze che agiscono a livello centrale (fra cui l'alcool) se somministrate contemporaneamente (vedi paragrafo 4.8).

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante (vedere paragrafo 4.4).

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- Clono spontaneo
- Clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- Tremore ed iperreflessia
- Ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare.

La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

La somministrazione di TRADOGUT capsule in associazione a carbamazepina induce una diminuzione marcata della concentrazione sierica di tramadolo che ne può ridurre la efficacia analgesica e abbreviarne la durata di azione.

Deve essere usata cautela durante il trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (ad esempio warfarin) a causa di segnalazioni di aumento dell'INR ed ecchimosi in alcuni pazienti.

L'associazione di agonisti/antagonisti (ad esempio buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadolo è sconsigliata perché è teoricamente possibile che in queste circostanze diminuisca l'effetto analgesico di un agonista puro.

L'effetto analgesico del tramadolo è in parte mediato dalla inibizione del re-uptake di noradrenalina e dall'aumento del rilascio di serotonina (5-HT). Negli studi la somministrazione pre- o post-operatoria di ondansetrone, antiemetico antagonista 5-HT₃, aumenta la richiesta di tramadolo in pazienti con dolore postoperatorio.

Non vi sono interazioni con gli alimenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

TRADOGUT capsule non va usato durante la gravidanza poiché non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza di tramadolo in donne in gravidanza. Tuttavia, se il trattamento del dolore con oppioidi si rende necessario durante la gravidanza, l'uso deve essere limitato alla dose singola. L'uso cronico di capsule di TRADOGUT deve essere evitato durante la gravidanza dato che il tramadolo attraversa la barriera placentare e può causare una sindrome di astinenza nel neonato. Il tramadolo somministrato prima o durante il parto non interferisce con la contrattilità uterina. Nei neonati può indurre variazioni della frequenza respiratoria in genere non clinicamente rilevanti.

Allattamento

Circa lo 0,1 % della dose di tramadolo assunto dalla madre viene escreto nel latte materno. Nell'immediata fase puerperale, per un dosaggio giornaliero materno per via orale fino a 400 mg, ciò corrisponde a una quantità media di tramadolo ingerito dai neonati allattati al seno pari al 3 % della dose aggiustata per il peso della madre. Per questo motivo, tramadolo non deve essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria a seguito di una singola dose di tramadolo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Anche se assunto secondo le prescrizioni, TRADOGUT capsule può ridurre la capacità di reazione di chi conduce veicoli, utilizza macchinari e lavora senza un sicuro ancoraggio. Questo effetto può essere potenziato dall'alcool, all'inizio del trattamento, quando si cambia farmaco e in caso di uso contemporaneo di altri depressori del sistema nervoso centrale o anti-istaminici. Se i pazienti rientrano in questa casistica devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate, da oltre il 10 % dei pazienti, sono nausea e vertigini.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie cardiache:

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

squilibrio cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti collaterali possono comparire specialmente a seguito di somministrazione endovenosa e in pazienti fisicamente stressati.

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

bradicardia, ipertensione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune ($\geq 1/10$):

capogiri.

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

cefalea, sonnolenza.

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

convulsioni epilettiche si sono manifestate specialmente dopo somministrazione di dosi elevate di tramadolo o dopo trattamento contemporaneo con farmaci che possono abbassare la soglia convulsivogena o indurre esse stesse convulsioni cerebrali (per esempio antidepressivi o antipsicotici; si veda paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Molto Raro ($< 1/10.000$):

parestesia e tremori.
vertigini.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
ipoglicemia

Disturbi visivi:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

visione sfuocata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

È stato riportato un peggioramento dell'asma, anche se non è stato stabilito un rapporto causale. Depressione respiratoria. Se le dosi raccomandate sono state notevolmente superate ed altre sostanze depressive centrali sono somministrate contemporaneamente (vedi paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione") può manifestarsi depressione respiratoria.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune ($\geq 1/10$):

vomito, nausea.

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

stitichezza, secchezza delle fauci.

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

conati di vomito, irritazione gastrointestinale (una sensazione di pressione allo stomaco, borborigmi).

Patologie renali e urinarie:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): disturbi della minzione (difficoltà ad urinare e ritenzione urinaria).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sudorazione.

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): reazioni cutanee (ad esempio prurito, rash, orticaria).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): debolezza motoria.

Patologie vascolari:

Molto Raro ($< 1/10.000$): vampate di calore.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): stanchezza.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reazioni allergiche (ad esempio dispnea, broncospasmo, asma, edema angioneurotico) e anafilassi.

Patologie epato-biliari:

In casi molto rari è stato riportato un aumento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Disturbi psichiatrici:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): effetti collaterali a livello psichico possono comparire dopo somministrazione di tramadolo e variano individualmente di intensità e natura (a seconda della personalità e della durata di trattamento). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), variazioni dell'attività (generalmente soppressione, occasionalmente aumento) e variazioni delle capacità cognitive e sensoriali (ad esempio disordini nelle capacità decisionali e percettive) allucinazioni, confusione, turbe del sonno e incubi.

La prolungata somministrazione di tramadolo può portare a dipendenza (si veda paragrafo 4.4). I sintomi della crisi da astinenza, simili a quelli che fanno seguito alla interruzione di altri agenti oppioidi, possono comprendere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/en/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

In linea di principio, i sintomi di una intossicazione da tramadolo sono tipici degli oppioidi analgesici: si tratta di miosi, vomito, scompenso della circolazione, ipotensione, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni epilettiche, depressione respiratoria fino ad insufficienza respiratorio.

Trattamento del sovradosaggio

In linea generale vanno istituite misure di terapia intensiva (ventilazione e mantenimento delle funzioni respiratorie e cardiovascolari a seconda dei sintomi) La depressione respiratoria può essere controllata mediante somministrazione di naloxone, un antagonista degli oppioidi. Tuttavia, studi nell'animale hanno mostrato che la somministrazione di naloxone può non abolire le convulsioni. L'uso di benzodiazepine (per via endovenosa) deve essere preso in considerazione per pazienti che presentino convulsioni.

La emodialisi e la emofiltrazione da sole non sono misure sufficienti o adeguate a causa della lenta eliminazione del tramadolo dal siero attraverso queste vie.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; altri oppioidi

Classe ATC: N02A X02

Il tramadolo è un analgesico oppioide a meccanismo d'azione centrale. È un agonista puro non selettivo sui recettori oppioidi μ , δ e κ con affinità più elevata per i recettori μ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono una inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e un potenziamento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo possiede attività antitussive. A differenza della morfina il tramadolo non deprime la respirazione per un ampio intervallo di dosi analgesiche. Il tramadolo non ha effetto sulla motilità gastrointestinale. Gli effetti del tramadolo sul sistema cardiovascolare sono comparativamente deboli. La potenza del tramadolo va da 1/10 a 1/6 di quella della morfina.

Popolazione pediatrica

Gli effetti della somministrazione enterale e parenterale di tramadolo sono stati investigati in studi clinici che hanno coinvolto più di 2000 pazienti pediatrici di età compresa tra l'età neonatale e i 17 anni. Le indicazioni per il trattamento del dolore studiate in questi studi clinici includevano il dolore dopo un intervento chirurgico (soprattutto addominale), dopo estrazioni dentarie chirurgiche, causato da fratture, ustioni e traumi e altre condizioni dolorose che potrebbero richiedere un trattamento analgesico per almeno 7 giorni.

A dosi singole fino a 2 mg/kg o dosi multiple fino a 8 mg/kg al giorno (fino a un massimo di 400 mg al giorno) l'efficacia del tramadolo è risultato essere superiore al placebo, e superiore o uguale a paracetamolo, nalbufina, petidina o morfina a basso dosaggio. Le prove condotte hanno confermato l'efficacia del tramadolo. Il profilo di sicurezza del tramadolo si è dimostrato simile nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale viene assorbito circa il 90% del tramadolo. La biodisponibilità assoluta media è di circa il 70%, senza differenza in caso di assunzione contemporanea di alimenti. La differenza tra il tramadolo assorbito ed il tramadolo non metabolizzato è probabilmente dovuta ad un modesto "first pass effect". Tale effetto dopo somministrazione orale è al massimo del 30%.

La concentrazione plasmatica massima calcolata dopo 1,2 ore ha un $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml dopo somministrazione orale (100 mg) di una formulazione liquida e dopo 2 ore ha un $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml dopo somministrazione di una formulazione solida orale alla stessa dose. Il tramadolo ha una elevata affinità tissutale ($V_d \beta = 203 \pm 40$ l). Il legame proteico è limitato al 20%.

Il tramadolo attraversa sia la barriera ematoencefalica che quella placentare. Il tramadolo ed il suo metabolita O-desmetiltramadolo sono escreti nel latte materno in quantità molto modeste (rispettivamente 0,1% e 0,02% della dose somministrata).

La emivita di eliminazione ($t_{1/2 \beta}$) è di 6 ore indipendentemente dalla via di somministrazione, ma nei pazienti di età superiore a 75 anni può essere prolungata di un fattore di 1,4.

Nell'uomo il tramadolo è metabolizzato principalmente mediante N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti di O-demetilazione con acido glucuronico. Solo l'O-desmetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Esistono notevoli differenze quantitative individuali tra gli altri metaboliti. Finora sono stati reperiti nelle urine 11 metaboliti. Esperimenti nell'animale hanno mostrato che l'O-desmetiltramadolo è più potente della sostanza di origine di un fattore 2-4. La sua emivita $t_{1/2 \beta}$ (in 6 volontari sani) è di 7,9 ore (range 5,4-9,6 ore) ed è approssimativamente uguale a quella del tramadolo.

L'inibizione di uno o di entrambi i tipi di isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di tramadolo può alterare la concentrazione plasmatica di tramadolo o del suo metabolita attivo. Il tramadolo e i suoi metaboliti sono quasi completamente escreti per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa corrisponde al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In caso di alterata funzionalità epatica e renale la emivita può essere lievemente prolungata. In pazienti con cirrosi epatica sono state determinate emivite rispettivamente di $13,3 \pm 4,9$ ore (tramadolo) e $18,5 \pm 9,4$ ore (O-desmetiltramadolo) e in un caso estremo di 22,3 e 36 ore. In pazienti con insufficienza renale (con clearance della creatinina minore di 5 ml/min) i valori erano di $11 \pm 3,2$ ore e $16,9 \pm 3$ ore, in un caso estremo di 19,5 ore e 43,2 ore.

Il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare entro i limiti delle dosi terapeutiche.

La relazione tra le concentrazioni sieriche ed effetto analgesico è dose-dipendente, ma varia considerevolmente in casi isolati. Una concentrazione sierica di 100-300 ng/ml è generalmente efficace.

Biodisponibilità

La biodisponibilità media assoluta del tramadolo è circa del 100% dopo somministrazione intramuscolare, del 68% dopo somministrazione orale e del 79% dopo somministrazione rettale.

La biodisponibilità orale del tramadolo non è influenzata dagli alimenti. L'estrazione mediante first-pass non è superiore al 30% dopo somministrazione orale e non superiore al 20% dopo somministrazione rettale.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione orale di una dose singola e dosi multiple a soggetti di età compresa tra 1 anno e 16 anni, le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono risultate generalmente simili a quelle degli adulti quando la dose è stata aggiustata in base al peso corporeo, ma con una più elevata variabilità tra soggetti nei bambini di età compresa tra 8 anni e al di sotto.

Le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono state studiate nei bambini al di sotto di 1 anno di età, ma non sono state completamente caratterizzate. Le informazioni ottenute dagli studi che includono questo gruppo di età indica che la frequenza di formazione di O-demetiltramadolo via CYP2D6 aumenta in modo continuo nei neonati, e livelli adulti di attività di CYP2D6 si presume vengano raggiunti a circa 1 anno di età. Inoltre, i sistemi di glucuronazione immaturi e una funzione renale immatura possono causare lenta eliminazione e accumulo di O-demetiltramadolo nei bambini al di sotto di 1 anno di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Alcuni test in vitro hanno rivelato indicazioni di effetti mutageni, al contrario studi in vivo non ne hanno rivelati. Sulla base dei dati disponibili il tramadolo è una sostanza priva di effetti mutageni.

Il potenziale cancerogeno del tramadolo è stato studiato nel ratto e nel topo. Gli studi nel ratto non hanno prodotto evidenza di aumento di tumori legato al farmaco. Gli studi nel topo hanno rivelato una elevata incidenza di adenomi delle cellule epatiche negli animali di sesso maschile (in rapporto alla dose, aumento non significativo a partire da 15 mg/kg) ed una elevata incidenza di tumori polmonari negli animali di sesso femminile (aumento significativo ma non correlato alla dose).

Nel ratto, dosi di tramadolo a partire da 50 mg/kg/die hanno prodotto effetti tossici nella madre e un aumento della mortalità neonatale. Ritardo nel neonato si è manifestato come peggiorata ossificazione e ritardata apertura della vagina e dell'occhio. Non sono stati osservati effetti teratogeni. La fertilità del ratto maschio non è risultata interessata. Gli animali di sesso femminile hanno mostrato ridotto numero di gravidanze dopo esposizione alle dosi più elevate (a partire da 50 mg/kg/die). I conigli hanno manifestato effetti tossici nella madre e anomalie scheletriche nei neonati a partire da 125 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

calcio fosfato bibasico, anidro
magnesio stearato
silice colloidale anidra

Involucro della capsula:

gelatina
titanio biossido (E 171)

Inchiostro di stampa:

shellac
ossido di ferro nero (E 172)
propilenglicole
ammonio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare sopra i 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianco opaco in PVC/PVDC ed alluminio. Ogni blister contiene 10 capsule.

Confezioni da 10, 30 e 50 capsule.

Confezione ospedaliera da 100 capsule (10 confezioni da 10 capsule).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A., Via Felice Casati 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 capsule 50 mg - A.I.C. n. 035875095

30 capsule 50 mg - A.I.C. n. 035875107

50 capsule 50 mg - A.I.C. n. 035875119

100 capsule 50 mg - A.I.C. n. 035875121

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 Gennaio 2004

Data dell'ultimo rinnovo: 03 aprile 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRADOGUT 100 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione di TRADOGUT (pari a 40 gocce) contiene 100 mg di tramadolo cloridrato. Ogni goccia contiene circa 2,5 mg di tramadolo cloridrato.

Ciascun ml contiene 161,8 mg di etanolo e 200,0 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione chiara da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore da moderato a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace.

Posologia per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni d'età:

La dose (singola) raccomandata per il controllo di un dolore moderato negli adulti e negli adolescenti a partire da 12 anni di età, è di 50 mg di tramadolo cloridrato (20 gocce). Se il controllo del dolore non è ancora adeguato dopo 30-60 minuti, somministrare un'altra dose singola di 50 mg di tramadolo cloridrato (20 gocce).

In caso di dolore intenso dove non può essere raggiunta un'adeguata analgesia, va somministrata una dose singola di 100 mg di tramadolo cloridrato (40 gocce).

Le dosi terapeutiche di tramadolo cloridrato forniscono una adeguata analgesia per la durata in media di 4-8 ore a seconda della intensità del dolore.

Non si deve eccedere la dose totale giornaliera di 400 mg di tramadolo cloridrato (160 gocce) salvo in circostanze cliniche particolari. Dosi giornaliere significativamente più elevate possono essere necessarie in caso di dolore intenso dopo interventi chirurgici o nel trattamento del dolore da cancro.

Popolazione pediatrica

TRADOGUT gocce orali non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore ad 1 anno. Nei bambini da 1 a 12 anni di età si somministra una dose singola di 1-2 mg di tramadolo cloridrato/kg di peso corporeo.

La tabella seguente illustra esempi tipici per età specifiche (1 goccia della soluzione orale contiene circa 2,5 mg di tramadolo cloridrato):

Età	Peso corporeo	N° di gocce per dose singola
1 anno	10 kg	4 – 8
3 anni	15 kg	6 – 12
6 anni	20 kg	8 – 16
9 anni	30 kg	12 – 24
11 anni	45 kg	18 – 36

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino a 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei pazienti anziani oltre i 75 anni, l'eliminazione del farmaco può essere più lenta. Perciò, se necessario, l'intervallo di somministrazione deve essere aumentato secondo le esigenze del paziente.

Pazienti con disfunzioni renali e/o epatiche, pazienti in trattamento dialitico

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione di tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. TRADOGUT gocce orali non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica e/o renale.

Nota

Le dosi raccomandate vanno considerate come una linea guida.

I pazienti devono sempre ricevere la dose più bassa che assicura un controllo efficace del dolore. Il trattamento del dolore cronico va preferibilmente realizzato con uno schema di dosaggio fisso.

Il tramadolo non deve essere mai usato più a lungo di quanto non sia assolutamente necessario per il controllo del dolore. Se la natura e la gravità della malattia sottostante suggeriscono il bisogno di un trattamento prolungato del dolore, la necessità medica di una analgesia continua con tramadolo va riconsiderata con cura a brevi e regolari intervalli (cioè mediante interruzioni del trattamento).

Modo di somministrazione

Le gocce orali vanno assunte con una quantità sufficiente di acqua, indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Il tramadolo non deve essere somministrato a pazienti:

- con ipersensibilità nota al principio attivo tramadolo cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- con intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici ad attività centrale, oppioidi o altri farmaci psicotropi;

- in trattamento contemporaneo con inibitori delle monoaminoossidasi (farmaci specifici attivi contro la depressione) o se tali farmaci sono stati assunti nel periodo di 14 giorni prima dell'inizio del trattamento con TRADOGUT gocce orali;
- affetti da epilessia non controllata.

Il tramadolo non deve essere impiegato come farmaco di sostituzione in pazienti dipendenti dagli oppioidi.

TRADOGUT gocce orali non deve essere somministrato a bambini d'età inferiore ad 1 anno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio derivato dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di TRADOGUT gocce orali e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere TRADOGUT gocce orali in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

TRADOGUT gocce orali contiene piccole quantità di etanolo (alcool), inferiore a 100 mg per dose (20 gocce).

TRADOGUT gocce orali contiene anche saccarosio.

I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Rischio di tolleranza, dipendenza e sintomi da astinenza:

Possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. A dosi terapeutiche sintomi da sospensione sono stati riportati con una frequenza di 1 su 8000. Rapporti di dipendenza e abuso sono meno frequenti. A causa di questo potenziale della sostanza la necessità clinica di un trattamento analgesico continuato deve essere riconsiderata con regolarità. Se un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza.

In pazienti con tendenza ad abuso di farmaci o dipendenza, i trattamenti devono essere di breve durata sotto stretta osservazione medica.

TRADOGUT gocce orali non costituisce una sostituzione idonea per i pazienti con dipendenza da oppioidi. Il prodotto non sopprime i sintomi derivanti dall'astinenza dalla morfina, malgrado si tratti di un oppioide agonista.

Metabolismo del CYP2D6:

Il tramadolo viene metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se un paziente mostra una carenza di questo enzima o ne è completamente privo, potrebbe non ottenere un adeguato effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7 % della popolazione caucasica potrebbe presentare questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra-rapido, esiste il

rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosaggi comunemente prescritti.

Sintomi generali di tossicità da oppioidi comprendono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupille contratte, nausea, vomito, stipsi e mancanza di appetito. Nei casi gravi, ciò può includere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che possono mettere in pericolo la vita e molto raramente essere fatali. Le stime sulla prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

Popolazione	Prevalenza %
Africana/Etiope	29 %
Afroamericana	da 3,4 % a 6,5 %
Asiatica	da 1,2 % a 2 %
Caucasica	da 3,6 % a 6,5 %
Greca	6,0 %
Ungherese	1,9 %
Nordeuropea	da 1 % a 2 %

Sono stati segnalati casi di convulsioni dopo la somministrazione di dosi terapeutiche e tale rischio può aumentare in caso di assunzione di dosi superiori al limite giornaliero massimo (400 mg). Il rischio di convulsioni può aumentare in pazienti che assumono tramadolo e contemporaneamente farmaci che possono ridurre la soglia convulsiva (vedi paragrafo 4.5). Pazienti con una storia di epilessia o quelli soggetti a convulsioni devono essere trattati con tramadolo solo in casi di assoluta necessità.

Particolari precauzioni nell'uso del tramadolo sono necessarie nei seguenti casi:

- dipendenza da oppioidi;
- diminuito stato di coscienza di origine sconosciuta, shock;
- disturbi del centro respiratorio e della funzione respiratoria;
- disturbi associati ad elevata pressione intracranica causata da traumi cranici.

Pazienti con una storia di ipersensibilità nei confronti degli oppioidi o con grave compromissione renale ed epatica devono essere trattati con prudenza con questo medicinale.

Popolazione pediatrica

Uso post-operatorio nei bambini

Nella letteratura pubblicata ci sono state segnalazioni relative al fatto che tramadolo somministrato in ambito post-operatorio nei bambini a seguito di tonsillectomia e/o adenoidectomia per apnea ostruttiva nel sonno, ha portato al verificarsi di eventi avversi rari ma pericolosi per la vita. Occorre adottare estrema cautela quando tramadolo viene somministrato ai bambini per alleviare il dolore post-operatorio e deve essere accompagnata da un attento monitoraggio dei sintomi di tossicità da oppioidi, inclusa la depressione respiratoria.

Bambini con funzione respiratoria compromessa

L'uso di tramadolo non è raccomandato nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui patologie neuromuscolari, gravi patologie cardiache o respiratorie, infezioni delle vie respiratorie superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche complesse.

TRADOGUT gocce orali non deve somministrato a bambini d'età inferiore ad 1 anno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La vita di pazienti trattati con inibitori delle monoaminoossidasi, entro i 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppioide petidina è stata messa in pericolo a causa di interazioni a

livello del sistema nervoso centrale e dei centri che regolano la respirazione e la circolazione. La possibilità che si verifichino interazioni simili tra inibitori delle monoaminoossidasi e tramadolo non può essere esclusa (si veda paragrafo 4.3).

Il tramadolo può potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale prodotti da altre sostanze che agiscono a livello centrale (fra cui l'alcool), se somministrate contemporaneamente (si veda paragrafo 4.8).

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante (vedere paragrafo 4.4).

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- Clono spontaneo
- Clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- Tremore ed iperreflessia
- Ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare.

La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

La somministrazione di TRADOGUT gocce orali in associazione a carbamazepina induce una diminuzione marcata della concentrazione sierica di tramadolo che ne può ridurre la efficacia analgesica e abbreviarne la durata di azione.

Deve essere usata cautela durante il trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (ad esempio warfarin) a causa di segnalazioni di aumento dell'INR ed ecchimosi in alcuni pazienti.

La associazione di agonisti/antagonisti (ad esempio buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadolo è sconsigliata perché è teoricamente possibile che in queste circostanze diminuisca l'effetto analgesico di un agonista puro.

L'effetto analgesico del tramadolo è in parte mediato dalla inibizione del re-uptake di noradrenalina e dall'aumento del rilascio di serotonina (5-HT). Negli studi la somministrazione pre- o post-operatoria del ondansetrone, antiemetico antagonista 5-HT₃, aumenta la richiesta di tramadolo in pazienti con dolore postoperatorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

TRADOGUT gocce orali non va usato durante la gravidanza poiché non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza di tramadolo in donne in gravidanza. Tuttavia, se il trattamento del dolore con oppioidi si rende necessario durante la gravidanza, l'uso deve essere limitato alla dose singola. L'uso cronico di TRADOGUT gocce orali deve essere evitato durante la gravidanza dato che il tramadolo attraversa la barriera placentare e può causare una sindrome di astinenza nel neonato.

Il tramadolo somministrato prima o durante il parto non interferisce con la contrattilità uterina. Nei neonati può indurre variazioni della frequenza respiratoria in genere non clinicamente rilevanti.

Allattamento

Circa lo 0,1 % della dose di tramadolo assunto dalla madre viene escreto nel latte materno. Nell'immediata fase puerperale, per un dosaggio giornaliero materno per via orale fino a 400 mg, ciò corrisponde a una quantità media di tramadolo ingerito dai neonati allattati al seno pari al 3 % della dose aggiustata per il peso della madre. Per questo motivo, tramadolo non deve essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria a seguito di una singola dose di tramadolo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Anche se assunto secondo le prescrizioni, TRADOGUT gocce orali può ridurre la capacità di reazione di chi conduce veicoli, di chi usa macchinari e di chi lavora senza un sicuro ancoraggio. Questo effetto può essere potenziato dall'alcool, all'inizio del trattamento, quando si cambia farmaco e in caso di uso contemporaneo di altri depressori del sistema nervoso centrale o anti-istaminici. Se i pazienti rientrano in questa casistica devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate, da oltre il 10 % dei pazienti, sono nausea e vertigini.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie cardiache:

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

squilibrio cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti collaterali possono comparire specialmente a seguito di somministrazione endovenosa e in pazienti fisicamente stressati.

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

bradicardia, ipertensione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune ($\geq 1/10$):

capogiri.

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

cefalea, sonnolenza.

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

convulsioni epilettiche si sono manifestate specialmente dopo somministrazione di dosi elevate di tramadolo o dopo trattamento contemporaneo con farmaci che possono abbassare la soglia convulsivogena o indurre esse stesse convulsioni cerebrali (per esempio antidepressivi o antipsicotici;

si veda paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”).
parestesia e tremori.
vertigini.

Molto Raro (<1/10.000):

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): ipoglicemia.

Disturbi visivi:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): visione sfuocata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

È stato riportato un peggioramento dell'asma, anche se non è stato stabilito un rapporto causale. Depressione respiratoria. Se le dosi raccomandate sono state notevolmente superate ed altre sostanze depressive centrali sono somministrate contemporaneamente (vedi paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”) può manifestarsi depressione respiratoria.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune ($\geq 1/10$): vomito, nausea.
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): stitichezza, secchezza delle fauci.
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): conati di vomito, irritazione gastrointestinale (una sensazione di pressione allo stomaco, borborigmi).

Patologie renali e urinarie:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): disturbi della minzione (difficoltà ad urinare e ritenzione urinaria).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sudorazione.
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): reazioni cutanee (ad esempio prurito, rash, orticaria).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): debolezza motoria.

Patologie vascolari:

Molto Raro (<1/10.000): vampate di calore.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): stanchezza.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reazioni allergiche (ad esempio dispnea, broncospasmo, asma, edema angioneurotico) e anafilassi.

Patologie epato-biliari:

In casi molto rari è stato riportato un aumento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Disturbi psichiatrici

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): effetti collaterali a livello psichico possono

comparire dopo somministrazione di tramadolo e variano individualmente di intensità e natura (a seconda della personalità e della durata di trattamento). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), variazioni dell'attività (generalmente soppressione, occasionalmente aumento) e variazioni delle capacità cognitive e sensoriali (ad esempio disordini nelle capacità decisionali e percettive) allucinazioni, confusione, turbe del sonno e incubi.

La prolungata somministrazione di tramadolo può portare a dipendenza (si veda paragrafo 4.4). I sintomi della crisi da astinenza, simili a quelli che fanno seguito alla interruzione di altri agenti oppioidi, possono comprendere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/en/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

In linea di principio, i sintomi di una intossicazione da tramadolo sono tipici degli oppioidi analgesici: si tratta di miosi, vomito, scompenso della circolazione, ipotensione, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni epilettiche, depressione respiratoria fino ad insufficienza respiratorio.

Trattamento del sovradosaggio

In linea generale vanno istituite misure di terapia intensiva (ventilazione e mantenimento delle funzioni respiratorie e cardiovascolari a seconda dei sintomi). La depressione respiratoria può essere controllata mediante somministrazione di naloxone, un antagonista degli oppioidi. Tuttavia, studi nell'animale hanno mostrato che la somministrazione di naloxone può non abolire le convulsioni. L'uso di benzodiazepine (per via endovenosa) deve essere preso in considerazione per pazienti che presentino convulsioni.

La emodialisi e la emofiltrazione da sole non sono misure sufficienti o adeguate a causa della lenta eliminazione del tramadolo dal siero attraverso queste vie.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; altri oppioidi
Classe ATC: N02A X02

Il tramadolo è un analgesico oppioide a meccanismo d'azione centrale. È un agonista puro non selettivo sui recettori oppioidi μ , δ e κ con affinità più elevata per i recettori μ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono una inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e un potenziamento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo possiede attività antitussive. A differenza della morfina il tramadolo non deprime la respirazione per un ampio intervallo di dosi analgesiche. Il tramadolo non ha effetto sulla motilità gastrointestinale. Gli effetti del tramadolo sul sistema cardiovascolare sono comparativamente deboli. La potenza del tramadolo va da 1/10 a 1/6 di quella della morfina.

Popolazione pediatrica

Gli effetti della somministrazione enterale e parenterale di tramadolo sono stati investigati in studi clinici che hanno coinvolto più di 2000 pazienti pediatrici di età compresa tra l'età neonatale e i 17 anni. Le indicazioni per il trattamento del dolore studiate in questi studi clinici includevano il dolore dopo un intervento chirurgico (soprattutto addominale), dopo estrazioni dentarie chirurgiche, causato da fratture, ustioni e traumi e altre condizioni dolorose che potrebbero richiedere un trattamento analgesico per almeno 7 giorni.

A dosi singole fino a 2 mg/kg o dosi multiple fino a 8 mg/kg al giorno (fino a un massimo di 400 mg al giorno) l'efficacia del tramadolo è risultato essere superiore al placebo, e superiore o uguale a paracetamolo, nalbufina, petidina o morfina a basso dosaggio. Le prove condotte hanno confermato l'efficacia del tramadolo. Il profilo di sicurezza del tramadolo si è dimostrato simile nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale viene assorbito circa il 90% del tramadolo. La biodisponibilità assoluta media è di circa il 70%, senza differenza in caso di assunzione contemporanea di alimenti. La differenza tra il tramadolo assorbito ed il tramadolo non metabolizzato è probabilmente dovuta ad un modesto "first pass effect". Tale effetto dopo somministrazione orale è al massimo del 30%.

La concentrazione plasmatica massima calcolata dopo 1,2 ore ha un $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml dopo somministrazione orale (100 mg) di una formulazione liquida e dopo 2 ore ha un $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml dopo somministrazione di una formulazione solida orale alla stessa dose. Il tramadolo ha una elevata affinità tissutale ($V_d \beta = 203 \pm 40$ l). Il legame proteico è limitato al 20%.

Il tramadolo attraversa sia la barriera ematoencefalica che quella placentare. Il tramadolo ed il suo metabolita O-desmetiltramadolo sono escreti nel latte materno in quantità molto modeste (rispettivamente 0,1% e 0,02% della dose somministrata).

La emivita di eliminazione ($t_{1/2 \beta}$) è di 6 ore indipendentemente dalla via di somministrazione, ma nei pazienti di età superiore a 75 anni può essere prolungata di un fattore di 1,4.

Nell'uomo il tramadolo è metabolizzato principalmente mediante N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti di O-demetilazione con acido glucuronico. Solo l'O-desmetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Esistono notevoli differenze quantitative individuali tra gli altri metaboliti. Finora sono stati reperiti nelle urine 11 metaboliti. Esperimenti nell'animale hanno mostrato che l'O-desmetiltramadolo è più potente della sostanza di origine di un fattore 2-4. La sua emivita $t_{1/2 \beta}$ (in 6 volontari sani) è di 7,9 ore (range 5,4-9,6 ore) ed è approssimativamente uguale a quella del tramadolo.

L'inibizione di uno o di entrambi i tipi di isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di tramadolo può alterare la concentrazione plasmatica di tramadolo o del suo metabolita attivo.

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono quasi completamente escreti per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa corrisponde al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In caso di alterata funzionalità epatica e renale la emivita può essere lievemente prolungata. In pazienti con cirrosi epatica sono state determinate emivite rispettivamente di $13,3 \pm 4,9$ ore (tramadolo) e $18,5 \pm 9,4$ ore (O-desmetiltramadolo) e in un caso estremo di 22,3 e 36 ore. In pazienti con insufficienza renale (con clearance della creatinina minore di 5 ml/min) i valori erano di $11 \pm 3,2$ ore e $16,9 \pm 3$ ore, in un caso estremo di 19,5 ore e 43,2 ore.

Il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare entro i limiti delle dosi terapeutiche. La relazione tra le concentrazioni sieriche ed effetto analgesico è dose-dipendente, ma varia considerevolmente in casi isolati. Una concentrazione sierica di 100-300 ng/ml è generalmente efficace.

Biodisponibilità

La biodisponibilità media assoluta del tramadolo è circa del 100% dopo somministrazione intramuscolare, del 68% dopo somministrazione orale e del 79% dopo somministrazione rettale.

La biodisponibilità orale del tramadolo non è influenzata dagli alimenti. L'estrazione mediante first-pass non è superiore al 30% dopo somministrazione orale e non superiore al 20% dopo somministrazione rettale.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione orale di una dose singola e dosi multiple a soggetti di età compresa tra 1 anno e 16 anni, le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono risultate generalmente simili a quelle degli adulti quando la dose è stata aggiustata in base al peso corporeo, ma con una più elevata variabilità tra soggetti nei bambini di età compresa tra 8 anni e al di sotto.

Le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono state studiate nei bambini al di sotto di 1 anno di età, ma non sono state completamente caratterizzate. Le informazioni ottenute dagli studi che includono questo gruppo di età indica che la frequenza di formazione di O-demetiltramadolo via CYP2D6 aumenta in modo continuo nei neonati, e livelli adulti di attività di CYP2D6 si presume vengano raggiunti a circa 1 anno di età. Inoltre, i sistemi di glucuronazione immaturi e una funzione renale immatura possono causare lenta eliminazione e accumulo di O-demetiltramadolo nei bambini al di sotto di 1 anno di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Alcuni test in vitro hanno rivelato indicazioni di effetti mutageni, al contrario studi in vivo non ne hanno rivelati. Sulla base dei dati disponibili il tramadolo è una sostanza priva di effetti mutageni.

Il potenziale cancerogeno del tramadolo è stato studiato nel ratto e nel topo. Gli studi nel ratto non hanno prodotto evidenza di aumento di tumori legato al farmaco. Gli studi nel topo hanno rivelato una elevata incidenza di adenomi delle cellule epatiche negli animali di sesso maschile (in rapporto alla dose, aumento non significativo a partire da 15 mg/kg) ed una elevata incidenza di tumori polmonari negli animali di sesso femminile (aumento significativo ma non correlato alla dose).

Nel ratto, dosi di tramadolo a partire da 50 mg/kg/die hanno prodotto effetti tossici nella madre e un aumento della mortalità neonatale. Ritardo nel neonato si è manifestato come peggiorata ossificazione e ritardata apertura della vagina e dell'occhio. Non sono stati

osservati effetti teratogeni. La fertilità del ratto maschio non è risultata interessata. Gli animali di sesso femminile hanno mostrato ridotto numero di gravidanze dopo esposizione alle dosi più elevate (a partire da 50 mg/kg/die). I conigli hanno manifestato effetti tossici nella madre e anomalie scheletriche nei neonati a partire da 125 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

potassio sorbato
propilenglicole
etanolo 96%,
saccarosio,
polisorbato 80,
olio di menta piperita,
acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del prodotto medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Non conservare sopra i 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e particolari apparecchiature per l'uso, somministrazione o impianto

Flacone in vetro scuro da 10 ml con capsula a vite con meccanismo di sicurezza e contagocce. Il contagocce è costituito da polietilene mentre la capsula a vite è di polipropilene.

Confezioni:

10 ml (1 flacone da 10 ml) gocce orali, soluzione

20 ml (2 flaconi da 10 ml) gocce orali, soluzione

50 ml (5 flaconi da 10 ml) gocce orali, soluzione

100 ml (5 confezioni da 2 flaconi da 10 ml) gocce orali, soluzione

Confezioni ospedaliere: da 200 ml (10 confezioni da 2 flaconi da 10 ml) e da 500 ml (10 confezioni da 5 flaconi da 10 ml) gocce orali, soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale deve essere controllato visivamente prima dell'uso.

Per aprire, premere verso il basso la capsula a vite e contemporaneamente girarla in senso antiorario.

Dopo l'utilizzo, il meccanismo di sicurezza è efficace solo se la capsula a vite viene avvitata fino in fondo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A., Via Felice Casati 20 - 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flacone da 10 ml - AIC n. 035875018

2 flaconi da 10 ml - AIC n. 035875020

5 flaconi da 10 ml - AIC n. 035875032

10 flaconi da 10 ml - AIC n. 035875044

20 flaconi da 10 ml - AIC n. 035875057

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 Gennaio 2004

Data dell'ultimo rinnovo: 03 aprile 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRADOGUT 50 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala di TRADOGUT contiene 100 mg di tramadolo cloridrato in 2 ml di soluzione iniettabile. 1 ml di soluzione iniettabile contiene 50 mg di tramadolo cloridrato.

Altri eccipienti: 0,7 mg sodio/1 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
Soluzione incolore e limpida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore di grado da moderato a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace.

Posologia per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni d'età

La dose (singola) raccomandata per il controllo di un dolore moderato negli adulti e negli adolescenti a partire da 12 anni di età è di 50 mg di tramadolo cloridrato (1 ml di soluzione iniettabile). Se il controllo del dolore non è ancora adeguato dopo 30-60 minuti, somministrare un'altra dose singola di 50 mg di tramadolo cloridrato (1 ml di soluzione iniettabile).

In caso di dolore intenso dove non può essere raggiunta un'adeguata analgesia va somministrata una dose singola di 100 mg di tramadolo cloridrato (2 ml di soluzione iniettabile).

Le dosi terapeutiche di tramadolo cloridrato forniscono una adeguata analgesia per la durata in media di 4-8 ore a seconda della intensità del dolore.

Non si deve eccedere la dose totale giornaliera di 400 mg di tramadolo cloridrato (8 ml di soluzione iniettabile) salvo in circostanze cliniche particolari. Dosi giornaliere significativamente più elevate possono essere necessarie in caso di dolore intenso dopo interventi chirurgici o nel trattamento del dolore da cancro.

Utilizzando “*l’analgesia a richiesta*” per il trattamento del dolore postoperatorio grave, durante le prime ore possono essere richieste dosi significativamente più elevate. Tuttavia, riferendosi a un periodo di 24 ore, non è generalmente necessario superare la dose giornaliera normale.

Popolazione pediatrica

TRADOGUT soluzione iniettabile non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 1 anno.

Nei bambini da 1 a 12 anni di età si somministra una dose singola di 1-2 mg di tramadolo cloridrato/kg.

Diluire la soluzione iniettabile con acqua per preparazioni iniettabili. Vedere la tabella seguente per le concentrazioni (1 ml di TRADOGUT soluzione iniettabile contiene 50 mg di tramadolo cloridrato):

Diluizione di TRADOGUT soluzione iniettabile con acqua per preparazioni iniettabili	Concentrazioni corrispondenti:
2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Esempio: un bambino del peso di 45 kg deve ricevere una dose di 1,5 mg di tramadolo cloridrato/kg. Sono pertanto richiesti 67,5 mg di tramadolo cloridrato. 2 ml di TRADOGUT soluzione iniettabile devono essere diluiti in 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Si ha una corrispondente concentrazione di 16,7 mg di tramadolo cloridrato/ml. Vanno somministrati 4 ml della soluzione diluita (che contengono circa 67 mg di tramadolo cloridrato).

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino a 75 anni d’età in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei pazienti anziani oltre i 75 anni d’età, l’eliminazione del farmaco può essere più lenta. Perciò, se necessario, l’intervallo di somministrazione deve essere aumentato secondo le esigenze del paziente.

Pazienti con disfunzioni renali e/o epatiche, pazienti in trattamento dialitico

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l’eliminazione di tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. TRADOGUT soluzione iniettabile non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica e/o renale.

Nota

Le dosi raccomandate vanno considerate come una linea guida.

I pazienti devono sempre ricevere la dose più bassa che assicura un controllo efficace del dolore. Il trattamento del dolore cronico va preferibilmente realizzato con uno schema di dosaggio fisso.

Il tramadolo non deve essere mai usato più a lungo di quanto non sia assolutamente necessario per il controllo del dolore. Se la natura e la gravità della malattia sottostante suggeriscono il bisogno di un trattamento prolungato del dolore, la necessità medica di una analgesia continua con tramadolo va riconsiderata con cura a brevi e regolari intervalli (cioè mediante interruzioni del trattamento).

Modo di somministrazione

La soluzione iniettabile può essere somministrata per via intravenosa, intramuscolare o sottocutanea.

La somministrazione endovenosa va eseguita lentamente (1 ml di soluzione iniettabile, equivalente a 50 mg di tramadolo cloridrato, per minuto).

4.3 Controindicazioni

Il tramadolo non deve essere somministrato a pazienti

- con ipersensibilità nota al principio attivo tramadolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.;
- con intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici ad attività centrale, oppioidi o altri farmaci psicotropi;
- in trattamento contemporaneo con inibitori delle monoaminoossidasi (farmaci specifici attivi contro la depressione) o se tali farmaci sono stati assunti nel periodo di 14 giorni prima dell'inizio del trattamento con TRADOGUT soluzione iniettabile.
- affetti da epilessia non controllata.

Il tramadolo non deve essere impiegato come farmaco di sostituzione in pazienti dipendenti dagli oppioidi.

TRADOGUT soluzione iniettabile non va utilizzato in bambini di età inferiore ad 1 anno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio derivato dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di TRADOGUT soluzione iniettabile e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere TRADOGUT soluzione iniettabile in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di tolleranza, dipendenza e sintomi da astinenza:

Possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. A dosi terapeutiche sintomi da sospensione sono stati riportati con una frequenza di 1 su 8000. Rapporti di dipendenza e abuso sono meno frequenti. A causa di questo potenziale della sostanza la necessità clinica di un trattamento analgesico continuato deve essere riconsiderata con regolarità. Se un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza.

In pazienti con tendenza ad abuso di farmaci o dipendenza, i trattamenti devono essere di breve durata sotto stretta osservazione medica.

TRADOGUT soluzione iniettabile non costituisce una sostituzione idonea per i pazienti con dipendenza da oppioidi. Il prodotto non sopprime i sintomi derivanti dall'astinenza dalla morfina, malgrado si tratti di un oppioide agonista.

Metabolismo del CYP2D6:

Il tramadolo viene metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se un paziente mostra una carenza di questo enzima o ne è completamente privo, potrebbe non ottenere un adeguato effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7 % della popolazione caucasica potrebbe presentare questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra-rapido, esiste il rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosaggi comunemente prescritti.

Sintomi generali di tossicità da oppioidi comprendono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupille contratte, nausea, vomito, stipsi e mancanza di appetito. Nei casi gravi, ciò può includere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che possono mettere in pericolo la vita e molto raramente essere fatali. Le stime sulla prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

Popolazione	Prevalenza %
Africana/Etiopica	29 %
Afroamericana	da 3,4 % a 6,5 %
Asiatica	da 1,2 % a 2 %
Caucasica	da 3,6 % a 6,5 %
Greca	6,0 %
Ungherese	1,9 %
Nordeuropea	da 1 % a 2 %

Sono stati segnalati casi di convulsioni dopo la somministrazione di dosi terapeutiche e tale rischio può aumentare in caso di assunzione di dosi superiori al limite giornaliero massimo (400 mg). Il rischio di convulsioni può aumentare in pazienti che assumono tramadolo e contemporaneamente farmaci che possono ridurre la soglia convulsiva (vedi paragrafo 4.5). Pazienti con una storia di epilessia o quelli soggetti a convulsioni devono essere trattati con tramadolo solo in casi di assoluta necessità.

Particolari precauzioni nell'uso del tramadolo sono necessarie nei seguenti casi:

- dipendenza da oppioidi;
- diminuito stato di coscienza di origine sconosciuta, shock;
- disturbi del centro respiratorio e della funzione respiratoria;
- disturbi associati ad elevata pressione intracranica causata da traumi cranici.

Pazienti con una storia di ipersensibilità nei confronti degli oppioidi o con grave

compromissione renale ed epatica devono essere trattati con prudenza con questo medicinale.

Popolazione pediatrica

Uso post-operatorio nei bambini

Nella letteratura pubblicata ci sono state segnalazioni relative al fatto che tramadolo somministrato in ambito post-operatorio nei bambini a seguito di tonsillectomia e/o adenoidectomia per apnea ostruttiva nel sonno, ha portato al verificarsi di eventi avversi rari ma pericolosi per la vita. Occorre adottare estrema cautela quando tramadolo viene somministrato ai bambini per alleviare il dolore post-operatorio e deve essere accompagnata da un attento monitoraggio dei sintomi di tossicità da oppioidi, inclusa la depressione respiratoria.

Bambini con funzione respiratoria compromessa

L'uso di tramadolo non è raccomandato nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui patologie neuromuscolari, gravi patologie cardiache o respiratorie, infezioni delle vie respiratorie superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche complesse. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da oppioidi.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml, quindi si può definire essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La vita di pazienti trattati con inibitori delle monoaminoossidasi, entro i 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppioide petidina, è stata messa in pericolo a causa di interazioni a livello del sistema nervoso centrale e dei centri che regolano la respirazione e la circolazione. La possibilità che si verifichino interazioni simili tra inibitori delle monoaminoossidasi e tramadolo non può essere esclusa (si veda paragrafo 4.3).

Il tramadolo può potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale prodotti da altre sostanze che agiscono a livello centrale (fra cui l'alcool) se somministrate contemporaneamente (vedi paragrafo 4.8).

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante (vedi paragrafi 4.4).

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- Clono spontaneo
- Clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi

- Tremore ed iperreflessia
- Ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare.

La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

La somministrazione di TRADOGUT soluzione iniettabile in associazione a carbamazepina induce una diminuzione marcata della concentrazione sierica di tramadolo che ne può ridurre la efficacia analgesica e abbreviarne la durata di azione.

Deve essere usata cautela durante il trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (ad esempio warfarin) a causa di segnalazioni di aumento dell'INR ed ecchimosi in alcuni pazienti.

L'associazione di agonisti/antagonisti (ad esempio buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadolo è sconsigliata perché è teoricamente possibile che in queste circostanze diminuisca l'effetto analgesico di un agonista puro.

L'effetto analgesico del tramadolo è in parte mediato dalla inibizione del re-uptake di noradrenalina e dall'aumento del rilascio di serotonina (5-HT). Negli studi la somministrazione pre- o post-operatoria di ondansetrone, antiemetico antagonista 5-HT₃, aumenta la richiesta di tramadolo in pazienti con dolore postoperatorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

TRADOGUT soluzione iniettabile non va usato durante la gravidanza poiché non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza di tramadolo in donne in gravidanza. Tuttavia, se il trattamento del dolore con oppioidi si rende necessario durante la gravidanza, l'uso deve essere limitato alla dose singola. L'uso cronico di TRADOGUT soluzione iniettabile deve essere evitato durante la gravidanza dato che il tramadolo attraversa la barriera placentare e può causare una sindrome di astinenza nel neonato. Il tramadolo somministrato prima o durante il parto non interferisce con la contrattilità uterina. Nei neonati può indurre variazioni della frequenza respiratoria in genere non clinicamente rilevanti.

Allattamento

Circa lo 0,1 % della dose di tramadolo assunto dalla madre viene escreto nel latte materno. Nell'immediata fase puerperale, per un dosaggio giornaliero materno per via orale fino a 400 mg, ciò corrisponde a una quantità media di tramadolo ingerito dai neonati allattati al seno pari al 3 % della dose aggiustata per il peso della madre. Per questo motivo, tramadolo non deve essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria a seguito di una singola dose di tramadolo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Anche se assunto secondo le prescrizioni, TRADOGUT soluzione iniettabile può ridurre la capacità di reazione di chi conduce veicoli, di chi usa macchinari e di chi lavora senza un sicuro ancoraggio. Questo effetto può essere potenziato dall'alcool, all'inizio del trattamento,

quando si cambia farmaco e in caso di uso contemporaneo di altri depressori del sistema nervoso centrale o anti-istaminici. Se i pazienti rientrano in questa casistica devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate, da oltre il 10 % dei pazienti, sono nausea e vertigini.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie cardiache:

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

squilibrio cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti collaterali possono comparire specialmente a seguito di somministrazione endovenosa e in pazienti fisicamente stressati.

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

bradicardia, ipertensione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune ($\geq 1/10$):

capogiri.

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

cefalea, sonnolenza.

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

convulsioni epilettiche si sono manifestate specialmente dopo somministrazione di dosi elevate di tramadolo o dopo trattamento contemporaneo con farmaci che possono abbassare la soglia convulsivogena o indurre esse stesse convulsioni cerebrali (per esempio antidepressivi o antipsicotici; si veda paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Molto Raro ($< 1/10.000$):

parestesia e tremori.
vertigini.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): ipoglicemia.

Disturbi visivi:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

visione sfuocata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

È stato riportato un peggioramento dell'asma, anche se non è stato stabilito un rapporto causale. Depressione respiratoria. Se le dosi raccomandate sono state notevolmente superate ed altre sostanze depressive centrali sono somministrate contemporaneamente (vedi paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione") può manifestarsi depressione respiratoria.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune ($\geq 1/10$):

vomito, nausea.

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): stitichezza, secchezza delle fauci.
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): conati di vomito, irritazione gastrointestinale (una sensazione di pressione allo stomaco, borborigmi).

Patologie renali e urinarie:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): disturbi della minzione (difficoltà ad urinare e ritenzione urinaria).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sudorazione.

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): reazioni cutanee (ad esempio prurito, rash, orticaria).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): debolezza motoria.

Patologie vascolari:

Molto Raro ($< 1/10.000$): vampate di calore.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): stanchezza.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reazioni allergiche (ad esempio dispnea, broncospasmo, asma, edema angioneurotico) e anafilassi.

Patologie epato-biliari:

In casi molto rari è stato riportato un aumento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Disturbi psichiatrici:

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): effetti collaterali a livello psichico possono comparire dopo somministrazione di tramadolo e variano individualmente di intensità e natura (a seconda della personalità e della durata di trattamento). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), variazioni dell'attività (generalmente soppressione, occasionalmente aumento) e variazioni delle capacità cognitive e sensoriali (ad esempio disordini nelle capacità decisionali e percettive) allucinazioni, confusione, turbe del sonno e incubi.

La prolungata somministrazione di tramadolo può portare a dipendenza (si veda paragrafo 4.4). I sintomi della crisi da astinenza, simili a quelli che fanno seguito alla interruzione di altri agenti oppioidi, possono comprendere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/en/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

In linea di principio, i sintomi di una intossicazione da tramadolo sono tipici degli oppioidi analgesici: si tratta di miosi, vomito, scompenso della circolazione, ipotensione, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni epilettiche, depressione respiratoria fino ad insufficienza respiratorio.

Trattamento del sovradosaggio

In linea generale vanno istituite misure di terapia intensiva (ventilazione e mantenimento delle funzioni respiratorie e cardiovascolari a seconda dei sintomi) La depressione respiratoria può essere controllata mediante somministrazione di naloxone, un antagonista degli oppioidi. Tuttavia, studi nell'animale hanno mostrato che la somministrazione di naloxone può non abolire le convulsioni. L'uso di benzodiazepine (per via endovenosa) deve essere preso in considerazione per pazienti che presentino convulsioni.

La emodialisi e la emofiltrazione da sole non sono misure sufficienti o adeguate a causa della lenta eliminazione del tramadolo dal siero attraverso queste vie.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; altri oppioidi

Classe ATC: N02A X02

Il tramadolo è un analgesico oppioide a meccanismo d'azione centrale. È un agonista puro non selettivo sui recettori oppioidi μ , δ e κ con affinità più elevata per i recettori μ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono una inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e un potenziamento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo possiede attività antitussive. A differenza della morfina il tramadolo non deprime la respirazione per un ampio intervallo di dosi analgesiche. Il tramadolo non ha effetto sulla motilità gastrointestinale. Gli effetti del tramadolo sul sistema cardiovascolare sono comparativamente deboli. La potenza del tramadolo va da 1/10 a 1/6 di quella della morfina.

Popolazione pediatrica

Gli effetti della somministrazione enterale e parenterale di tramadolo sono stati investigati in studi clinici che hanno coinvolto più di 2000 pazienti pediatrici di età compresa tra l'età neonatale e i 17 anni. Le indicazioni per il trattamento del dolore studiate in questi studi clinici includevano il dolore dopo un intervento chirurgico (soprattutto addominale), dopo estrazioni dentarie chirurgiche, causato da fratture, ustioni e traumi e altre condizioni dolorose che potrebbero richiedere un trattamento analgesico per almeno 7 giorni.

A dosi singole fino a 2 mg/kg o dosi multiple fino a 8 mg/kg al giorno (fino a un massimo di 400 mg al giorno) l'efficacia del tramadolo è risultato essere superiore al placebo, e superiore

o uguale a paracetamolo, nalbufina, petidina o morfina a basso dosaggio. Le prove condotte hanno confermato l'efficacia del tramadolo. Il profilo di sicurezza del tramadolo si è dimostrato simile nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale viene assorbito circa il 90% del tramadolo. La biodisponibilità assoluta media è di circa il 70%, senza differenza in caso di assunzione contemporanea di alimenti. La differenza tra il tramadolo assorbito ed il tramadolo non metabolizzato è probabilmente dovuta ad un modesto "first pass effect". Tale effetto dopo somministrazione orale è al massimo del 30%.

La concentrazione plasmatica massima calcolata dopo 1.2 ore ha un $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml dopo somministrazione orale (100 mg) di una formulazione liquida e dopo 2 ore ha un $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml dopo somministrazione di una formulazione solida orale alla stessa dose. Il tramadolo ha una elevata affinità tissutale ($V_d \beta = 203 \pm 40$ l). Il legame proteico è limitato al 20%.

Il tramadolo attraversa sia la barriera ematoencefalica che quella placentare. Il tramadolo ed il suo metabolita O-desmetiltramadolo sono escreti nel latte materno in quantità molto modeste (rispettivamente 0,1% e 0,02% della dose somministrata).

La emivita di eliminazione ($t_{1/2 \beta}$) è di 6 ore indipendentemente dalla via di somministrazione, ma nei pazienti di età superiore a 75 anni può essere prolungata di un fattore di 1,4.

Nell'uomo il tramadolo è metabolizzato principalmente mediante N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti di O-demetilazione con acido glucuronico. Solo l'O-desmetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Esistono notevoli differenze quantitative individuali tra gli altri metaboliti. Finora sono stati reperiti nelle urine 11 metaboliti. Esperimenti nell'animale hanno mostrato che l'O-desmetiltramadolo è più potente della sostanza di origine di un fattore 2-4. La sua emivita $t_{1/2 \beta}$ (in 6 volontari sani) è di 7,9 ore (range 5,4-9,6 ore) ed è approssimativamente uguale a quella del tramadolo.

La inibizione di uno o di entrambi i tipi di isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di tramadolo può alterare la concentrazione plasmatica di tramadolo o del suo metabolita attivo.

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono quasi completamente escreti per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa corrisponde al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In caso di alterata funzionalità epatica e renale la emivita può essere lievemente prolungata. In pazienti con cirrosi epatica sono state determinate emivite rispettivamente di $13,3 \pm 4,9$ ore (tramadolo) e $18,5 \pm 9,4$ ore (O-desmetiltramadolo) e in un caso estremo di 22,3 e 36 ore. In pazienti con insufficienza renale (con clearance della creatinina minore di 5 ml/min) i valori erano di $11 \pm 3,2$ ore e $16,9 \pm 3$ ore, in un caso estremo di 19,5 ore e 43,2 ore.

Il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare entro i limiti delle dosi terapeutiche.

La relazione tra le concentrazioni sieriche ed effetto analgesico è dose-dipendente, ma varia considerevolmente in casi isolati. Una concentrazione sierica di 100-300 ng/ml è generalmente efficace.

Biodisponibilità:

La biodisponibilità media assoluta del tramadolo è circa del 100% dopo somministrazione intramuscolare, del 68% dopo somministrazione orale e del 79% dopo somministrazione rettale.

La biodisponibilità orale del tramadolo non è influenzata dagli alimenti. L'estrazione mediante first-pass non è superiore al 30% dopo somministrazione orale e non superiore al 20% dopo somministrazione rettale.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione orale di una dose singola e dosi multiple a soggetti di età compresa tra 1 anno e 16 anni, le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono risultate generalmente simili a quelle degli adulti quando la dose è stata aggiustata in base al peso corporeo, ma con una più elevata variabilità tra soggetti nei bambini di età compresa tra 8 anni e al di sotto.

Le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono state studiate nei bambini al di sotto di 1 anno di età, ma non sono state completamente caratterizzate. Le informazioni ottenute dagli studi che includono questo gruppo di età indica che la frequenza di formazione di O-demetiltramadolo via CYP2D6 aumenta in modo continuo nei neonati, e livelli adulti di attività di CYP2D6 si presume vengano raggiunti a circa 1 anno di età. Inoltre, i sistemi di glucuronazione immaturi e una funzione renale immatura possono causare lenta eliminazione e accumulo di O-demetiltramadolo nei bambini al di sotto di 1 anno di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Alcuni test in vitro hanno rivelato indicazioni di effetti mutageni, al contrario studi in vivo non ne hanno rivelati. Sulla base dei dati disponibili il tramadolo è una sostanza priva di effetti mutageni.

Il potenziale cancerogeno del tramadolo è stato studiato nel ratto e nel topo. Gli studi nel ratto non hanno prodotto evidenza di aumento di tumori legato al farmaco.

Gli studi nel topo hanno rivelato una elevata incidenza di adenomi delle cellule epatiche negli animali di sesso maschile (in rapporto alla dose, aumento non significativo a partire da 15 mg/kg) ed una elevata incidenza di tumori polmonari negli animali di sesso femminile (aumento significativo ma non correlato alla dose).

Nel ratto, dosi di tramadolo a partire da 50 mg/kg/die hanno prodotto effetti tossici nella madre e un aumento della mortalità neonatale. Ritardo nel neonato si è manifestato come peggiorata ossificazione e ritardata apertura della vagina e dell'occhio. Non sono stati osservati effetti teratogeni. La fertilità del ratto maschio non è risultata interessata. Gli animali di sesso femminile hanno mostrato ridotto numero di gravidanze dopo esposizione alle dosi più elevate (a partire da 50 mg/kg/die). I conigli hanno manifestato effetti tossici nella madre e anomalie scheletriche nei neonati a partire da 125 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio acetato triidrato
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

TRADOGUT soluzione iniettabile è incompatibile con le soluzioni iniettabili di diclofenac, indometacina, fenilbutazone, diazepam, flunitrazepam, midazolam e nitroglicerina.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

TRADOGUT soluzione iniettabile deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura / diluizione. I residui di soluzione devono essere immediatamente eliminati.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del prodotto medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Non conservare sopra i 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e particolari apparecchiature per l'uso, somministrazione o impianto

Fiala in vetro a frattura prestabilita (classe idrolitica I) da 2 ml.

Confezioni:

5 fiale da 2 ml di soluzione iniettabile

10 fiale da 2 ml di soluzione iniettabile

Confezione ospedaliera da 50 (10 confezioni da 5 fiale) fiale da 2 ml di soluzione iniettabile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso (anche dopo la diluizione).

Si prega di scartare qualsiasi residuo di prodotto rimanente nella fiala o se dopo il controllo visivo il prodotto presenta un aspetto alterato (per esempio se si osserva presenza di opacità o di precipitato). Si deve utilizzare solo la soluzione che risulta essere limpida e praticamente priva di particelle.

Questo prodotto è solo per uso singolo e qualsiasi residuo della soluzione diluita deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A., Via Felice Casati 20 - 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 fiale da 2 ml - AIC n. 035875069

10 fiale da 2 ml - AIC n. 035875071

50 fiale da 2 ml - AIC n. 035875083

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 Gennaio 2004

Data dell'ultimo rinnovo: 03 aprile 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco