RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAMADOLO HEXAL AG 100 mg/ml gocce orali, soluzione
TRAMADOLO HEXAL AG 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Tramadolo Hexal AG 100mg/ml /gocce orali, soluzione
100 ml di soluzione contengono 10 g di tramadolo cloridrato.
Eccipiente con effetto noto: soluzione sorbitolo 70%.

Tramadolo Hexal AG 100mg 2 /ml soluzione iniettabile
Una fiala contiene 100 mg di tramadolo cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali soluzione,
Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità, come pure in dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- **Adulti e ragazzi (età ≥ 12 anni)**
  La posologia deve essere adattata a giudizio del medico all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace.
  La posologia consigliata per le diverse forme farmaceutiche è:
  Gocce orali, soluzione 10 g/100 ml (1gtt=2,5 mg): 20 gocce ogni 4-6 ore (pari a 50 mg) fino a 8 prese giornaliere. Le gocce possono essere diluite con una piccola quantità di bevanda a piacere.
  Soluzione iniettabile 100 mg/2 ml: 1 fiala per via endovenosa lenta o fleboclisi, oppure per via intramuscolare o sottocutanea, fino a 4 fiale al dì.
  La dose giornaliera di 400 mg non dovrebbe essere abitualmente superata per qualunque via di somministrazione.
- **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 soggetti anziani oltre i 75 anni, l'eliminazione del medicinale può essere più lenta. Perciò, se necessario, l'intervallo di somministrazione deve essere aumentato secondo le esigenze del paziente.
- **Pazienti con insufficienza renale/dialisi ed insufficienza 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Durata del trattamento
Per nessuna ragione il tramadolo deve essere somministrato più a lungo di quanto necessario. Se, a causa della natura o della severità della patologia si rendesse necessario trattare il dolore per un periodo prolungato, allora bisogna monitorare il paziente con attenzione e regolarità (se necessario con interruzioni del trattamento) per stabilire se e in quale misura sia necessario estendere ulteriormente la durata del trattamento stesso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o verso altri oppioidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nell'intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o medicinali psicotropi.
- Pazienti in terapia con MAO-inibitori o che ne hanno assunti negli ultimi 14 giorni.
- Pazienti con forme epilettiche non controllate dalla terapia abituale.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il tramadolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti a rischio di depressione respiratoria, in quanto se vengono somministrate alte dosi o il medicinale è associato con anestetici od alcool o altre sostanze che deprimono la funzione respiratoria può verificarsi depressione respiratoria.
Va usata cautela anche in caso di shock, di disturbi della coscienza di origine incerta, disturbi del centro respiratorio o della funzionalità respiratoria.
Il medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti con eccessiva secrezione bronchiale o in stato di shock.

Tramadolo Hexal AG dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con pressione endocranica aumentata o lesioni cerebrali, in quanto l'effetto miotico può mascherare i sintomi della patologia intracranica.

Tramadolo dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale o epatica. In questi pazienti la posologia di tramadolo deve essere ridotta ed occorre valutare un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. (vedere paragrafo 4.2).

Il tramadolo non deve essere usato in soggetti ipersensibili agli oppiacei.
Possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica, specialmente dopo terapie a lungo termine.
Sono stati descritti casi di abuso e dipendenza. In caso di accertata farmacodipendenza, si raccomanda di ridurre gradualmente la posologia. Il medico deciderà sulla durata della somministrazione e sulla necessità di inserire eventualmente degli intervalli nel corso di trattamenti prolungati negli stati dolorosi cronici.

Il Tramadolo non dovrebbe essere utilizzato in pazienti dipendenti dagli oppiacei. Esso può determinare ricaduta in pazienti ex tossicodipendenti.
Inoltre, pazienti che abbiano di recente assunto alte dosi di oppiacei, anche a scopo terapeutico, possono manifestare sintomi da astinenza.
Conseguentemente, il trattamento con tramadolo non è raccomandato in soggetti a rischio di tossicodipendenza.
Il tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti tossicodipendenti; sebbene sia un agonista oppioide, esso non è in grado di sopprimere i sintomi da astinenza da morfina.

Gli effetti del sovradosaggio sono più severi quando il tramadolo è assunto con sostanze che agiscono a livello centrale, compreso l'alcool. Il sovradosaggio può rivelarsi fatale.

Tramadolo Hexal AG può mascherare i sintomi clinici dell'addome acuto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In uno studio l'impiego di tramadolo in corso di anestesia generale indotta da enflurano ed ossido d'azoto, è stato associato ad un aumentato numero di pazienti con ricordo di particolari intraoperatori. In attesa di ulteriori informazioni dovrebbe essere evitato l'impiego di tramadolo nelle fasi superficiali di anestesia generale.

Per le forme iniettabili, sussistendo il rischio di ipotensione, depressione respiratoria e shock anafilattoide, la prima somministrazione del tramadolo dovrebbe essere condotta sotto stretto controllo medico.
Si dovrebbe evitare una somministrazione endovenosa rapida in quanto questa scelta si associa ad un'aumentata incidenza di fattori indesiderati.

Rischio di convulsioni
Sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti in terapia con tramadolo. L'esperienza post-marketing suggerisce che l'incidenza delle convulsioni aumenta con dosi di tramadolo superiori a quelle raccomandate, ma sono stati riportati casi anche all'interno dell'intervallo di dose raccomandato. La somministrazione di tramadolo può accrescere il rischio di convulsioni in pazienti che assumono:

- antidepressivi triciclici
- inibitori della ricaptazione della serotonina
- inibitori della MAO
- neurolettici
- altri medicinali che riducono la soglia convulsiva (analgesici ad azione centrale, anestetici locali).

Il rischio di convulsioni aumenta in pazienti epilettici, in quelli con storia di attacchi convulsivi o in pazienti con un rischio riconosciuto per convulsioni (trauma cranico, disordini metabolici, astinenza da alcool e da medicinali, infezioni del SNC).
In caso di overdose di tramadolo la somministrazione di naloxone può aumentare il rischio di convulsioni.

Rischio suicidario
Non somministrare Tramadolo a pazienti che sono a rischio suicidario.
Prescrivere tramadolo con cautela in pazienti che assumono tranquillanti o medicinali antidepressivi e in pazienti che fanno uso di alcool in eccesso.
E' importante che i pazienti siano informati di non superare la dose raccomandata e di limitare l'assunzione di alcool

Rischio di sindrome serotoninergica
Lo sviluppo di sindrome serotoninergica è potenzialmente pericolosa per la vita e può occorrere con l'uso di tramadolo soprattutto quando somministrato in concomitanza:

- con medicinali serotoninergici come gli antagonisti selettivi della ricaptazione della serotonina
- o con i triptani
- o con medicinali che inibiscono il metabolismo della serotonina come gli inibitori delle MAO (compreso il linezolid un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle MAO)
- o con medicinali che inibiscono il metabolismo del tramadolo.

La sindrome serotoninergica può insorgere entro la dose raccomandata.
Fra i segni della sindrome serotoninergica si annoverano confusione, agitazione, allucinazioni, febbre, sudorazione, atassia, iperreflessia, incoordinazione, mioclono tachicardia, ipertermia, nausea, vomito e diarrea. In genere l'interruzione del medicinale serotoninergico determina un rapido miglioramento. La terapia dipende dalla natura e dalla severità dei sintomi.(vedere paragrafo 4.5).

Quando un paziente non ha più necessità della terapia con tramadolo, è consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi di astinenza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Metabolismo del CYP2D6
Il tramadolo viene metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se un paziente ha 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 avere questa carenza.
Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra rapido, esiste il rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche alle dosi comunemente prescritte.
Sintomi generali di tossicità da oppioidi comprendono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupille ristrette, nausea, vomito, stipsi e mancanza di appetito. Nei casi più gravi, ciò puo' includere i sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che possono essere potenzialmente pericolosi per la vita e molto raramente fatali. Le stime sulla prevalenza dei metabolizzatori ultra rapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

Popolazione	Prevalenza %
Africana/Etiope	29 %
Afroamericana	dal 3.4% al 6.5 %
Asiatica	dal 1.2% al 2%
Caucasica	dal 3.6 al 6.5 %
Greca	6.0 %
Ungherese	1.9 %
Nord Europa	dal 1 % al 2 %

Uso post-operatorio nei bambini
Nella letteratura pubblicata ci sono state segnalazioni relative al fatto che il tramadolo somministrato in ambito post-operatorio nei bambini a seguito di tonsillectomia e/o adenoidectomia per apnea ostruttiva del sonno, ha portato al verificarsi di eventi avversi rari, ma potenzialmente pericolosi per la vita. Dovrebbe essere prestata estrema cautela quando tramadolo viene somministrato ai bambini per alleviare il dolore postoperatorio e deve essere accompagnato 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
- Tramadolo HEXAL AG 100 mg/ml gocce orali, soluzione contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.
- Tramadolo Hexal AG gocce orali, soluzione contiene sorbitolo:ai pazienti con intolleranza al fruttosio, non deve essere somministrato questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione
La somministrazione contemporanea di tramadolo con farmaci deprimenti del sistema nervoso centrale quali alcool, ipnotici, neurolettici, antidepressivi a componente sedativa, può accentuare il suo effetto sedativo.

La contemporanea somministrazione di carbamazepina a dosi fino ad 800 mg/die può interferire con il metabolismo del tramadolo a livello dei microsomi epatici con conseguente diminuzione dei livelli ematici di tramadolo,

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Invece, la contemporanea somministrazione i di medicinali, noti come inibitori del CYP3A4, quali ketoconazolo ed eritromicina, o di farmaci noti come inibitori del CYP2D6, quali chinidina, fluoxetina, paroxetina e amitriptilina, possono inibire il metabolismo del Tramadolo causando un aumento dei livelli ematici del Tramadolo.
Sono stati descritti rari casi di aumentata tossicità da digossina e di alterazioni degli effetti del warfarin, compreso aumento del tempo di protrombina. Non sono disponibili dati sull'interazione con beta-bloccanti.

L'impiego concomitante di medicinali ad azione oppioide agonista-antagonista (buprenorfina, nalburfina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico per blocco competitivo dei recettori.

In un ridotto numero di studi, l'uso pre e post-operatorio dell'antagonista 5-HT3 ondansetron (un anti-emetico) ha causato un aumentato uso di tramadolo in pazienti con dolore post-operatorio.

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 triclicici, degli antipsicotici e di altri medicinali (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante.
L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con medicinali serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO inibitori (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.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Studi sugli animali hanno rivelato che il tramadolo a dosi molto elevate produce effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale. Il tramadolo attraversala barriera placentare. Non si hanno ancora dati sufficienti sulla sicurezza di tramadolo in gravidanza. Pertanto tramadolo non dovrebbe essere usato in tale periodo.

Tramadolo, somministrato prima o durante il parto, non modifica la contrattilità uterina. Nei neonati può causare delle modifiche della frequenza respiratoria di solito clinicamente non rilevanti. L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad una sindrome di astinenza neonatale.

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo somministrata alla madre, viene escreta nel latte materno. Nell'immediato periodo post-partum, per un dosaggio giornaliero orale somministrato alla madre fino a 400 mg, ciò corrisponde ad una quantità media di tramadolo ingerito dai neonati allattati al seno, pari al 3% della dose materna aggiustata in base al peso della madre.
Per questo motivo il tramadolo non dovrebbe essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento al seno non è generalmente necessaria dopo una singola dose di tramadolo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Il medicinale, anche alle dosi indicate, può modificare la capacità di reazione e quindi diminuire l'attitudine a guidare un veicolo o utilizzare macchinari. Il fenomeno può essere favorito dall'associazione con alcolici o con antistaminici o con altre sostanze psicotrope.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati

Con la somministrazione di Tramadolo Hexal AG sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati, suddivisi in base alla classificazione dei sistemi e degli organi e alla frequenza (molto comune (≥1/10), comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1000; <1/100), raro (≥1/10.000; <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non nota: discrasie ematiche.

Disturbi del sistema immunitario
Rara: reazioni allergiche (es. dispnea, broncospasmo, sibilo, edema angioneurotico) e anafilattiche.
Pazienti con anamnesi di reazioni anafilattoidi alla codeina o ad altri oppiacei potrebbero essere maggiormente a rischio, per cui non dovrebbero essere trattati con il tramadolo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non nota: ipoglicemia

Disturbi psichiatrici
Comune: confusione.
Rara: allucinazioni, disturbi del sonno, ansia, incubi. Reazioni avverse di tipo psichiatrico possono verificarsi in seguito a somministrazione di tramadolo e possono variare in intensità e natura fra un individuo e l'altro (a seconda della personalità del paziente e della durata del trattamento). Questi disturbi includono cambiamenti d'umore (in genere esaltazione, occasionalmente disforia), alterazioni dell'attività (di solito soppressione, occasionalmente aumento) e alterazioni delle capacità cognitive e sensoriali (es. alterata capacità decisionale, disordini percettivi). Può instaurarsi dipendenza.

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: capogiro.
Comune: cefalea, sonnolenza.
Rara: alterazioni dell'appetito, parestesia, tremore, depressione del respiro, convulsioni di tipo epilettico, contrazioni muscolari involontarie, coordinazione anormale, sincope, deterioramento cognitivo.
Se si superano di molto le dosi raccomandate o si assumono contemporaneamente altre sostanze deprimenti il sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5), si potrebbe verificare depressione respiratoria.
Si sono verificate convulsioni epilettiformi soprattutto in seguito a somministrazione di elevate dosi di tramadolo o in seguito a trattamento concomitante con farmaci che possono abbassare la soglia per la comparsa di convulsioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie dell'occhio
Rara: visione sfocata.
Non nota: cataratta.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non nota: sordità, tinnito.

Patologie cardiache
Rara: bradicardia, aumento della pressione sanguigna.
Non nota: Anormalità dell'ECG, ischemia del miocardio.

Patologie vascolari
Non comune : alterazione del controllo cardiovascolare (palpitazione, tachicardia, ipotensione ortostatica o collasso cardiovascolare). Queste reazioni avverse possono in particolar modo verificarsi in seguito a somministrazione endovenosa o in pazienti fisicamente stressati.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Rara: depressione del respiro.

Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea.
Comune: costipazione, secchezza delle fauci, vomito.
Non comune: conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione nello stomaco, gonfiore), diarrea.
Non nota: sanguinamento gastrointestinale, dispepsia, dolore addominale, stomatite, disgeusia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: sudorazione.
Non comune: reazioni dermiche (es. prurito, eruzione cutanea, orticaria).
Non nota: bolle, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Rara: debolezza motoria, mialgia.

Patologie renali e urinarie
Rara: disturbi della minzione (difficoltà del passaggio delle urine, disuria e ritenzione urinaria).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: fatica.
Rara: i seguenti sintomi da sindrome di astinenza, simili a quelli che si presentano nell'astinenza da oppiacei, si possono verificare: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.
Molto raro: in seguito a interruzione di tramadolo sono stati riscontrati attacchi di panico, ansia severa, allucinazioni, parestesia, tinnito ed inusuali sintomi del sistema nervoso centrale.

Esami diagnostici
Non comune : aumento degli enzimi epatici.
Non noto: Aumento dei livelli di creatinina, diminuzione dell'emoglobina, proteinuria.

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati con frequenza non nota:
Obnubilamento, vertigini, euforia, disturbi dell'emotività, sintomi menopausali, rigidità muscolare, brividi, vampate e shock, epatite.
Sono stati riportati casi di peggioramento di asma, ma non è stato possibile stabilire il nesso di causalità.
In alcuni casi isolati si è verificato un aumento degli enzimi epatici temporalmente correlato con l'assunzione terapeutica di tramadolo.

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i sintomi sono simili a quelli degli altri analgesici oppiacei e comprendono: sedazione, miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni, depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.
Gli effetti del sovradosaggio sono più severi quando il tramadolo è assunto con sostanze che agiscono a livello centrale, compreso l'alcool. Il sovradosaggio può rivelarsi fatale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Terapia: valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzionalità cardiaca e respiratoria a seconda della sintomatologia. Effettuare lo svuotamento gastrico provocando il vomito (se il paziente è cosciente) o mediante lavanda gastrica. In caso di depressione respiratoria l'antidoto è il naloxone. Si suggerisce di somministrare piccole dosi per via endovenosa (es. da 0,4 a 2 mg) da ripetere dopo 2-3 minuti qualora non si manifesti alcun effetto; nel bambino è suggerita la dose iniziale di 0.01 mg/kg. Deve essere tenuto presente che il naloxone antagonizza alcuni sintomi da sovradosaggio, ma non tutti, ed aumenta il rischio di convulsioni (la somministrazione di naloxone non influenza la letalità di un'overdose nel topo). Il diazepam è indicato per antagonizzare le convulsioni (per via intramuscolare o endovenosa alle dosi previste). L'emodialisi e l'emofiltrazione da sole non sono raccomandate. E' indicato ogni altro intervento di supporto alla funzionalità cardiaca e respiratoria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici oppioidi, codice ATC: N02AX02.
Il Tramadolo è un analgesico di tipo centrale efficace nel trattamento degli stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità. La sua azione analgesica si esplica secondo un duplice meccanismo d'azione:

- quello primario basato sull'interazione selettiva con i recettori μ specifici del sistema di percezione del dolore, in contrapposizione ad una affinità molto debole e priva di significato farmacodinamico verso gli altri recettori degli oppiacei.
- il secondo meccanismo, addizionale e sinergico, è conseguente all'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello sinaptico cerebrale.

Questo profilo farmacologico spiega l'assenza di euforia durante il trattamento con Tramadolo. A differenza di quanto avviene con la morfina, gli effetti depressivi di Tramadolo sulla funzione respiratoria sono scarsamente rilevabili alle dosi terapeutiche, inoltre il Tramadolo influenza i parametri cardiovascolari e la motilità gastrointestinale in misura non sempre rilevante dal punto di vista clinico.
Il Tramadolo infine non determina né nell'animale né nell'uomo la comparsa di tolleranza all'effetto analgesico e pertanto non è necessario aumentare le dosi del farmaco per mantenere nel tempo l'attività terapeutica conseguita.

Popolazione pediatrica
Gli effetti della somministrazione di tramadolo per via parenterale ed enterale sono stati investigati in studi clinici che hanno coinvolto oltre 2000 pazienti pediatrici, di età compresa da neonati a 17 anni.
In questi studi, le indicazioni terapeutiche per il trattamento del dolore, includevano dolore dopo intervento chirurgico (in particolare all'addome), estrazioni dentarie, fratture, ustioni e traumi, così come altre condizioni dolorose che potrebbero richiedere un trattamento analgesico per almeno 7 giorni.

A singole dosi fino a 2 mg/kg o dopo dosi multiple fino a 8 mg/kg al giorno (fino ad un massimo di 400 mg al giorno), l'efficacia di tramadolo è risultata essere superiore al placebo e superiore o analoga a paracetamolo, nalbufina, petidina o basse dosi di morfina.
Gli studi clinici condotti hanno confermato l'efficacia del tramadolo.
Il profilo di sicurezza di tramadolo è risultato simile nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tramadolo viene prontamente assorbito; dopo singola somministrazione orale, il picco plasmatico viene raggiunto entro 2 ore, con biodisponibilità compresa fra il 68% e il 72% secondo la forma farmaceutica utilizzata (capsule, gocce, compresse). Dopo somministrazione ripetuta, la biodisponibilità tende ad aumentare.
Per via rettale, il picco plasmatico viene conseguito più lentamente (circa 3 ore) con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

biodisponibilità del 78%; per via i.m., l'assorbimento è pressoché totale, con biodisponibilità del 99,8%. Il cibo non influenza significativamente l'assorbimento del medicinale. Il legame farmaco-proteico è modesto (20%). L'inibizione di uno o di entrambi i tipi degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di tramadolo può alterare la concentrazione plasmatica di tramadolo o del suo metabolita attivo.

Il Tramadolo viene metabolizzato a livello epatico, mediante demetilazione e successiva coniugazione con acido glicuronico; l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale, con tempo di emivita di circa 5-7 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione.
Le compresse a cessione protratta cedono il principio attivo secondo la cinetica appresso riportata:
dopo 30 min. 13-25% del contenuto teorico dichiarato; dopo 4 ore il 55-75% del t.d. e dopo 8 ore una percentuale ≥ 80% del t.d.

Popolazione pediatrica
I parametri farmacocinetici di tramadolo e di O-desmetiltramadolo dopo somministrazioni orali sia singole che multiple, in paziente di età compresa tra 1 e 16 anni, sono risultati simili a quelli negli adulti, tenendo in considerazione gli aggiustamenti della dose in base al peso corporeo, ma con una maggiore variabilità inter-individuale nei bambini di età pari o inferiore a 8 anni.

I parametri farmacocinetici di tramadolo ed O-demetiltramadolo, sono stati studiati nei bambini di età inferiore ad 1 anno, ma non sono stati completamente caratterizzati.
Le informazioni ottenute da studi che includevano questa fascia di età, indicano che la velocità di formazione di O-desmetiltramadolo attraverso il CYP2D6 aumenta costantemente nei neonati, e che i livelli di attività del CYP2D6 dell'adulto vengono raggiunti intorno ad 1 anno di età.

Inoltre, nei bambini di età inferiore ad 1 anno, l'immaturità dei sistemi di glucuronazione e della funzione renale possono portare ad un rallentamento nell' eliminazione e quindi all'accumulo di O-demetiltramadolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
DL_{50} p.o.: topo (M+F) 430 mg/kg; ratto (M+F) 225 mg/kg.
DL_{50} s.c.: topo 237 mg/kg; ratto 281 mg/kg. DL_{50} i.m.: cane 50 mg/kg<DL_{50}<100 mg/kg; coniglio 100 mg/kg; DL_{50} i.v.: topo 67 mg/kg , cane 50 mg/kg; DL_{50} rettale: ratto 612 mg/kg, coniglio >160 mg/kg.
Dopo somministrazioni ripetute (in varie specie e fino a 30 mesi) il Tramadolo non ha determinato, ai livelli di dose testati, segni di tossicità sistemica, né ha modificato i parametri di laboratorio; nessuna alterazione macro-microscopica è stata rilevata all'esame autoptico. Tramadolo si è dimostrato privo di effetti genotossici, embriofetotossici e non ha alterato la capacità riproduttiva.
Studi negli animali da esperimento hanno dimostrato un aumento della mortalità con la somministrazione contemporanea di Tramadolo ed inibitori delle monoaminossidasi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 **Elenco degli eccipienti**
Tramadolo Hexal AG 100mg/ml gocce orali, soluzione
propilene glicole, soluzione sorbitolo 70%, saccarina sodica, essenza menta piperita acqua depurata.
Tramadolo Hexal AG 100mg 2ml soluzione iniettabile
Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tramadolo fiale non deve essere miscelato con le seguenti soluzioni iniettabili: antinfiammatori non steroidei ed in particolare: diclofenac, piroxicam, indometacina, fenilbutazone, diazepam, flunitrazepam, nitroglicerina.

6.3 Periodo di validità

Tramadolo Hexal AG 100 mg/ml gocce orali, soluzione
3 anni
Validità dopo prima apertura del flacone: 21 giorni.

Tramadolo Hexal AG 100 mg/2 ml soluzione iniettabile
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tramadolo Hexal AG 100 mg/ml gocce orali, soluzione Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Tramadolo Hexal AG 100 mg/2 ml soluzione iniettabile
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tramadolo Hexal AG 100mg/ml gocce orali, soluzione:
Flacone da 10 ml in vetro ambrato tipo III con contagocce in politene ad alta pressione e tappo a vite in polipropilene con chiusura a prova di bambino.

Tramadolo Hexal AG 100mg/2ml soluzione iniettabile:
Astuccio da 5 fiale.
Fiale da 2 ml in vetro tipo I

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Istruzioni per l'uso:
Flacone Gocce orali, soluzione:
- per aprire il flacone premere e contemporaneamente svitare
- per ottenere la fuoriuscita delle gocce tenere il flacone in posizione verticale con apertura in basso
- per richiudere il flacone premere e contemporaneamente avvitare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG
Industriestrasse, 25 – 83607 Holzkirchen (Germania)

Rappresentante per l'Italia:
Sandoz SpA
Largo U. Boccioni 1 – 21040 Origgio (VA) Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033531017 - 100 mg/ml gocce orali, soluzione, flacone 10 ml
AIC n. 033531029 - 100 mg/2 ml soluzione iniettabile, 5 fiale da 2 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20.05.2000/20.05.2010

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).