

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRONTALGIN Capsule, 50 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Capsule bianche, opache (misura n° 4) contenenti polvere bianca.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Tramadolo cloridrato 50 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Stati dolorosi acuti e cronici di media e grave intensità, quali: dolore post-chirurgico, dolore da traumi, dolore di pertinenza oncologica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come con tutti i farmaci ad azione analgesica, la dose di PRONTALGIN Capsule deve essere adattata all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. In generale si deve scegliere la dose minima efficace per l'analgesia.

Adulti e ragazzi di 12 anni ed oltre

La dose usuale è da 50 a 100 mg (1 o 2 capsule), da 3 a 4 volte al giorno. Nei ragazzi dai 12 ai 14 anni si raccomanda di impiegare la dose più bassa.

Nel caso di impiego di PRONTALGIN Capsule per una sintomatologia dolorosa acuta la dose iniziale è normalmente di 100 mg; si deve comunque tener presente che la sua azione è un po' ritardata rispetto a quella di altri analgesici.

Per stati dolorosi associati a situazioni croniche si consiglia di iniziare con 50 mg.

In caso di trattamento cronico si raccomanda, laddove possibile, di aumentare gradatamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale consigliata (con incrementi ogni 2 o 3 giorni) allo scopo di ridurre l'incidenza degli eventi avversi.

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino ai 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei soggetti 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.

Compromissione renale/dialisi e compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti si deve valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente.

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance di creatinina <10 ml/min) il tramadolo non è raccomandato.

Dato che il tramadolo viene eliminato molto lentamente con l'emodialisi o l'emofiltrazione, per mantenere l'analgesia non è generalmente necessaria la somministrazione post-dialitica.

Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei pazienti con compromissione epatica grave.

Uso nei bambini con meno di 12 anni

Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei bambini con meno di 12 anni, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale fascia di età.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte con del liquido. PRONTALGIN Capsule può essere assunto indipendentemente dai pasti.

In genere non deve essere superata la dose giornaliera totale di 400 mg (8 capsule).

Le dosi devono essere assunte ad intervalli di almeno 4 ore, anche qualora non venisse rispettato lo schema posologico regolare, come ad esempio in caso di dimenticanza di una dose o di intervalli prolungati.

I periodi di trattamento devono generalmente essere limitati e intermittenti.

In caso di interruzione improvvisa, possono verificarsi sintomi di astinenza.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altri oppioidi.
- Pazienti in trattamento con inibitori delle monoamminossidasi o entro due settimane dalla loro sospensione (vedere paragrafo 4.5).
- Intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC) – (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con forme epilettiche non controllate.
- Nel trattamento dell'astinenza da narcotici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Controindicazioni relative

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, deve essere evitato l'impiego di PRONTALGIN Capsule nelle fasi superficiali di anestesia generale.

Avvertenze

PRONTALGIN Capsule deve essere impiegato con cautela in pazienti con lesioni cerebrali o aumentata pressione intracranica, eccessiva secrezione bronchiale, predisposizione a disordini convulsivi o in stato di shock.

Rischio di uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi

L'uso concomitante di PRONTALGIN Capsule e medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi potrebbe causare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi dovrebbe essere limitata a quei pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se si decide di prescrivere PRONTALGIN Capsule in concomitanza all'uso di sedativi, dovrebbe essere usata la più bassa dose efficace e la durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile.

I pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente per valutare l'insorgere di segni e sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. Per questi motivi è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi li assiste sulla possibile comparsa di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

La diagnosi, ad esempio, di lesione acuta dell'addome può essere mascherata.

Crisi convulsive sono state osservate in pazienti predisposti o in trattamento con associazioni di farmaci, principalmente antipsicotici, antidepressivi, analgesici ad azione centrale, anestetici locali, noti per abbassare la soglia di crisi: pertanto in questi pazienti deve essere posta particolare attenzione.

In caso di moderata compromissione renale (clearance di creatinina < 30 ml/min) o epatica, PRONTALGIN Capsule deve essere usato con cautela e l'intervallo fra le somministrazioni deve essere aumentato a 12 ore (vedere paragrafo 4.2).

Si sono verificati casi di abuso, dipendenza e sindrome da astinenza, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. Di conseguenza, il trattamento con tramadolo è sconsigliato nei pazienti con tendenza o pregressa storia di abuso di droghe o dipendenza.

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

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 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%
Nordestro Europa	da 1% a 2%

Allo stesso modo, nei pazienti che ricevono in concomitanza farmaci con effetto inibitorio sul CYP2D6, per esempio paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina, l'effetto analgesico di PRONTALGIN Capsule sarà meno intenso (vedere paragrafo 4.5).

Uso post-operatorio nei bambini (al di sopra dei 12 anni di età)

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 (al di sopra dei 12 anni di età)

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.

Precauzioni per l'uso

In casi di trattamento cronico, si raccomanda, ove possibile, di aumentare lentamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale raccomandata, al fine di ridurre l'incidenza di eventi avversi, quali nausea, vomito, capogiri e sedazione (vedere paragrafo 4.8).

PRONTALGIN Capsule deve essere impiegato con cautela nel caso di trattamento concomitante con derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN Capsule deve essere usato con cautela in pazienti trattati con altri farmaci serotoninergici, quali clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN Capsule deve essere utilizzato con cautela in pazienti con porfiria acuta perché i test in vitro hanno mostrato un rischio di accumulo porfirinico a livello epatico che può portare a crisi porfiriche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni che alterano l'uso di PRONTALGIN Capsule

- 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:
 - o clono spontaneo
 - o clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
 - o tremore ed iperreflessia
 - o 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.
- Medicinali ad azione sedativa come benzodiazepine ed analoghi:
L'uso concomitante di oppioidi e medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o analoghi incrementa il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto addizionale depressivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante dovrebbero esseri limitati (vedere paragrafo 4.4). Analogamente, deve essere prestata cautela nel caso di uso concomitante con alcool.
- PRONTALGIN Capsule deve essere usato con cautela in pazienti in trattamento con altro agente serotoninergico quale clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina, per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.4).
- Il tramadolo viene metabolizzato a metabolita attivo dal citocromo P450 2D6. Pertanto, l'effetto analgesico del tramadolo è meno intenso in pazienti con metabolismo lento (P450 2D6) e in pazienti in trattamento con inibitori del citocromo P450 2D6 quali paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina (vedere paragrafo 4.4).

- L'assunzione simultanea di carbamazepina riduce marcatamente i livelli sierici di tramadolo e del suo metabolita attivo al punto da rendere possibile una diminuzione dell'efficacia analgesica e una riduzione della durata d'azione.
- L'impiego concomitante di farmaci ad azione oppioide agonista-antagonista (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico per blocco competitivo dei recettori.
- I risultati di due studi clinici dimostrano che la somministrazione concomitante di ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico di tramadolo.

Interazioni che alterano l'uso di altri farmaci

- La somministrazione concomitante di PRONTALGIN Capsule ed anestetici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, incluso l'alcool, può potenziarne l'effetto deprimente sul SNC.
- Cautela deve essere posta in caso di somministrazione contemporanea di tramadolo e derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché in certi pazienti possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.4). Il meccanismo di questa interazione è sconosciuto.
- La somministrazione contemporanea di digossina e tramadolo raramente ha comportato effetti tossici da digossina.
- 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 tricyclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sull'animale non hanno rivelato alcun effetto embriotossico, se non alle dosi già tossiche per le madri. Non sono disponibili dati adeguati sulla sicurezza del tramadolo nelle donne in gravidanza e durante il parto. Pertanto PRONTALGIN Capsule non deve essere impiegato durante la gravidanza e il parto.

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 sull'uso di macchinari

Il tramadolo può ridurre i tempi di reazione. Questo effetto può essere aumentato da alcool o altre sostanze deprimenti il SNC. Pertanto PRONTALGIN Capsule può influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o adoperare macchinari durante il trattamento con PRONTALGIN Capsule.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente sono nausea e capogiri; entrambi si verificano in $\geq 1/10$ dei pazienti.

Si verificano inoltre le seguenti reazioni avverse al farmaco, elencate per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ e

<1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiovascolari

Non comune: effetti sulla regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti avversi possono verificarsi in modo particolare con la somministrazione endovenosa e nei pazienti fisicamente stressati.

Raro: bradicardia e aumento della pressione arteriosa.

Molto raro: vampate.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiro.

Comune: cefalea, sonnolenza.

Raro: variazioni di appetito, parestesia, tremori, depressione respiratoria, convulsioni epilettiformi, contrazioni muscolari involontarie, incoordinazione motoria, sincope.

Non nota: disturbi del linguaggio.

Può verificarsi depressione respiratoria se le dosi raccomandate vengono considerevolmente superate e si assumono contemporaneamente a sostanze ad effetto deprimente sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Dopo la somministrazione di dosi elevate di tramadolo o dopo trattamento concomitante con altri farmaci che riducono la soglia di crisi o provocano convulsioni cerebrali, possono verificarsi convulsioni epilettiformi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici

Raro: allucinazioni, confusione, ansia, disturbi del sonno e incubi. Gli effetti indesiderati psichici possono variare in ogni soggetto per intensità e natura (in base alla personalità e alla durata del trattamento). Questi effetti comprendono: variazioni di umore (generalmente esaltazione, occasionalmente disforia), variazioni della vita attiva (generalmente riduzione, occasionalmente incremento) e variazioni cognitive e delle capacità sensoriali (es. capacità decisionale, disturbi nella percezione).

Può verificarsi dipendenza.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni allergiche (es. dispnea, broncospasmo, sibilo, edema angioneurotico, ed eccezionalmente necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson), anafilassi e reattività crociata con farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata.

Non nota: midriasi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Sono stati segnalati casi di peggioramento dell'asma, sebbene non sia stato stabilito un nesso causale.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: vomito, costipazione, secchezza del cavo orale.

Non comune: diarrea, conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione allo stomaco, edema).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione.

Non comune: reazioni cutanee (es. prurito, eruzione cutanea, orticaria).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: debolezza motoria.

Patologie epatobiliari

Molto raro: in pochi casi isolati è stato segnalato un incremento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Patologie renali e urinarie

Raro: difficoltà della minzione (difficoltà nel passaggio delle urine e ritenzione urinaria).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento.

Raro: Possono verificarsi sintomi da astinenza, simili a quelli da astinenza da oppioidi, quali: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi, che sono stati osservati molto raramente dopo sospensione del tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del sistema nervoso centrale (come confusione, deliri, depersonalizzazione, disturbi della percezione, paranoia).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: vertigini.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: ipoglicemia.

4.9. Sovradosaggio

Generalmente i sintomi di sovradosaggio sono quelli tipici degli analgesici oppioidi e comprendono: miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria. E' stato descritto un caso di epatite fulminante letale dopo sovradosaggio di tramadolo.

Un massiccio sovradosaggio può risultare letale. Il rischio di decesso aumenta in caso di uso concomitante di benzodiazepine.

In tal caso devono essere messe in atto misure di supporto quali il mantenimento delle funzioni respiratoria e cardiovascolare. Per risolvere la depressione respiratoria deve essere impiegato il naloxone, mentre le convulsioni possono essere controllate con diazepam.

L'emodialisi o l'emofiltrazione da sole non sono utili in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oppioidi analgesici (codice ATC: N02AX02).

Il tramadolo, analgesico ad azione centrale, è efficace contro il dolore acuto e cronico di intensità da moderata a grave. Il tramadolo presenta due enantiomeri. L'isomero (+) presenta la maggior attività come oppioide con una affinità preferenziale verso i recettori μ -oppioidi relativamente alta (20 volte superiore a quella dell'isomero (-)). Il metabolita demetilato (+) contribuisce anche all'effetto oppioide. In vivo questo metabolita è 6 volte più affine del tramadolo verso i recettori μ -oppioidi; in vitro la sua affinità è 170 volte maggiore.

L'isomero (-) inibisce il reuptake neuronale della noradrenalina e potenzia l'effetto analgesico dell'isomero (+). Il contributo nell'aumentare la liberazione di serotonina è di scarsa importanza, ad eccezione dei casi di interazioni certe con gli inibitori del citocromo P450 2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Il tramadolo presenta proprietà analgesiche e antitussive. A differenza della morfina, tramadolo a dosi terapeutiche ha un trascurabile effetto depressivo sull'attività respiratoria. Alle dosi terapeutiche i suoi effetti sulla motilità gastrointestinale e sul sistema cardiovascolare sono minimi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il tramadolo viene assorbito rapidamente e completamente. La biodisponibilità assoluta media è +/- 72%. Le concentrazioni sieriche di picco vengono raggiunte dopo un'ora.

Distribuzione

Il tramadolo possiede un'elevata affinità tissutale; il volume di distribuzione è 203 ± 40 l. Il legame con le proteine è del 20%. Il tramadolo attraversa la barriera emato-encefalica e la placenta. Il passaggio del tramadolo e del metabolita nel latte materno è limitato ($\pm 0,1\%$).

Biotrasformazione

Il tramadolo viene principalmente metabolizzato attraverso N- e O-demetilazione e successiva glucuronidazione del metabolita O-demetilato. Solo l'O-desmetil-tramadolo risulta farmacologicamente attivo.

La O-demetilazione è catalizzata dal citocromo P450 2D6. Questo enzima è assente nel 5 – 10% della popolazione occidentale, i cosiddetti “metabolizzatori lenti”. In questi pazienti le concentrazioni plasmatiche del tramadolo sono aumentate e quelle dell'O-desmetiltramadolo fortemente diminuite.

Eliminazione

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono eliminati quasi completamente per via renale (10 % come farmaco non modificato). L'emivita di eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti è di circa 6 ore, sia nel volontario sano che nell'anziano.

Compromissione renale ed epatica

Dato che il tramadolo viene eliminato sia per via metabolica che renale, l'emivita può risultare prolungata (2 volte più lunga) in pazienti con funzione epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza epatica e contemporanea insufficienza renale, PRONTALGIN Capsule non deve essere usato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base dei risultati degli studi di mutagenesi e carcinogenesi vengono esclusi rischi di genotossicità per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ingredienti del contenuto della capsula:

calcio idrogeno fosfato diidrato
magnesio stearato
silice colloidale anidra.

Ingredienti dell'involucro della capsula:

gelatina
titanio diossido (E171)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/Alluminio di 10 capsule
Scatola di 20, 50, 60, 100 o 250 capsule
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Therabel GiEnne Pharma S.p.A. – Via Robert Koch, 1/2 - 20152 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033074030 “50 mg capsule rigide” 20 capsule

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 dicembre 1999 / 2 novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Compresse bianche o biancastre tonde e piatte, con smussature su entrambi i lati.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa effervescente contiene 50 mg di tramadolo cloridrato.

Il prodotto contiene inoltre 214 mg di sodio, 75 mg di lattosio e 10 mg di aspartame per ogni compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Stati dolorosi acuti e cronici di media e grave intensità, quali: dolore post-chirurgico, dolore da traumi, dolore di pertinenza oncologica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come con tutti i farmaci ad azione analgesica, la dose di PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti deve essere adattata all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. In generale si deve scegliere la dose minima efficace per l'analgesia.

Adulti e ragazzi di 12 anni ed oltre

La dose usuale è da 50 a 100 mg (1 o 2 compresse effervescenti), da 3 a 4 volte al giorno. Nei ragazzi dai 12 ai 14 anni si raccomanda di impiegare la dose più bassa.

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino ai 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei soggetti 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.

Compromissione renale/dialisi e compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti si deve valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente.

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance di creatinina <10 ml/min) il tramadolo non è raccomandato.

Dato che il tramadolo viene eliminato molto lentamente con l'emodialisi o l'emofiltrazione, per mantenere l'analgesia non è generalmente necessaria la somministrazione post-dialitica.

Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei pazienti con compromissione epatica grave.

Uso nei bambini con meno di 12 anni

Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei bambini con meno di 12 anni, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale fascia di età.

Nel caso di impiego di PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti per una sintomatologia dolorosa acuta la dose iniziale è normalmente di 100 mg; in tali casi si deve comunque tener presente che la sua azione è un po' ritardata rispetto a quella di altri analgesici.

Per stati dolorosi associati a situazioni croniche si consiglia di iniziare con 50 mg.

In caso di trattamento cronico si raccomanda, laddove possibile, di aumentare gradatamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale consigliata (con incrementi ogni 2 o 3 giorni) allo scopo di ridurre l'incidenza degli eventi avversi.

Modo di somministrazione

Le compresse effervescenti devono essere sciolte in un bicchiere di acqua prima di essere assunte. PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti può essere assunto indipendentemente dai pasti.

In genere non deve essere superata la dose giornaliera totale di 400 mg (8 compresse effervescenti).

Le dosi devono essere assunte ad intervalli di almeno 4 ore, anche qualora non venisse rispettato lo schema posologico regolare, come ad esempio in caso di dimenticanza di una dose o di intervalli prolungati.

I periodi di trattamento devono generalmente essere limitati e intermittenti.

In caso di interruzione improvvisa, possono verificarsi sintomi di astinenza.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altri oppioidi.
- Pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi o entro due settimane dalla loro sospensione (vedere paragrafo 4.5).
- Intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con forme epilettiche non controllate.
- Nel trattamento dell'astinenza da narcotici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**Controindicazioni relative**

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, deve essere evitato l'impiego di PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti nelle fasi superficiali di anestesia generale.

Avvertenze

PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti deve essere impiegato con cautela in pazienti con lesioni cerebrali o aumentata pressione intracranica, eccessiva secrezione bronchiale, predisposizione a disordini convulsivi o in stato di shock.

Rischio di uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi

l'uso concomitante di PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti e medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi potrebbe causare sedazione, depressione respiratoria, coma

e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi dovrebbe essere limitata a quei pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se si decide di prescrivere PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti in concomitanza all'uso di sedativi, dovrebbe essere usata la più bassa dose efficace e la durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile.

I pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente per valutare l'insorgere di segni e sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. Per questi motivi è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi li assiste sulla possibile comparsa di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

La diagnosi, ad esempio, di lesione acuta dell'addome può essere mascherata.

Crisi convulsive sono state osservate in pazienti predisposti o in trattamento con associazioni di farmaci, principalmente antipsicotici, antidepressivi, analgesici ad azione centrale, anestetici locali, noti per abbassare la soglia di crisi: pertanto in questi pazienti deve essere posta particolare attenzione.

In caso di moderata compromissione renale (clearance di creatinina < 30 ml/min) o epatica, PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti deve essere usato con cautela e l'intervallo fra le somministrazioni deve essere aumentato a 12 ore (vedere paragrafo 4.2).

Si sono verificati casi di abuso, dipendenza e sindrome da astinenza, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. Di conseguenza, il trattamento con tramadolo è sconsigliato nei pazienti con tendenza o pregressa storia di abuso di droghe o dipendenza.

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

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 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%
Nordeuropa	da 1% a 2%

Allo stesso modo, nei pazienti che ricevono in concomitanza farmaci con effetto inibitorio sul CYP450 2D6, per esempio paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina, l'effetto analgesico di PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti sarà meno intenso (vedere paragrafo 4.5).

Uso post-operatorio nei bambini (al di sopra dei 12 anni di età)

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 (al di sopra dei 12 anni di età)

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.

Precauzioni per l'uso

In casi di trattamento cronico, si raccomanda, ove possibile, di aumentare lentamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale raccomandata, al fine di ridurre l'incidenza di eventi avversi, quali nausea, vomito, capogiri e sedazione (vedere paragrafo 4.8).

PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti deve essere impiegato con cautela nel caso di trattamento concomitante con derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti deve essere usato con cautela in pazienti trattati con altri farmaci serotoninergici, quali clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti contiene 214 mg di sodio per compressa. Tale contenuto di sodio deve essere considerato con particolare attenzione nel caso di pazienti soggetti a dieta povera di sodio (vedere paragrafo 4.2).

Questo farmaco contiene aspartame, una fonte di fenilalanina e pertanto può essere dannoso nei pazienti con fenilchetonuria.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti deve essere utilizzato con cautela in pazienti con porfiria acuta perché i test in vitro hanno mostrato un rischio di accumulo porfirinico a livello epatico che può portare a crisi porfiriche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni che alterano l'uso di PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti

- 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:
 - o clono spontaneo
 - o clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
 - o tremore ed iperreflessia
 - o 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.
- Medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o analoghi:
l'uso concomitante di oppioidi e medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o analoghi incrementa il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto addizionale depressivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante dovrebbero esseri limitati (vedere paragrafo 4.4). Analogamente, deve essere prestata cautela nel caso di uso concomitante con alcool.
- PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti deve essere usato con cautela in pazienti in trattamento con altro agente serotoninergico quale clomipramina, fluoxetina,

- fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina, per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.4).
- Il tramadolo viene metabolizzato a metabolita attivo dal citocromo P450 2D6. Pertanto, l'effetto analgesico del tramadolo è meno intenso in pazienti con metabolismo lento (P450 2D6) e in pazienti in trattamento con inibitori di P450 2D6 quali paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina (vedere paragrafo 4.4).
 - L'assunzione simultanea di carbamazepina riduce marcatamente i livelli sierici di tramadolo e del suo metabolita attivo al punto da rendere possibile una diminuzione dell'efficacia analgesica e una riduzione della durata d'azione.
 - L'impiego concomitante di farmaci ad azione oppioide agonista-antagonista (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico per blocco competitivo dei recettori.
 - I risultati di due studi clinici dimostrano che la somministrazione concomitante di ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico di tramadolo.

Interazioni che alterano l'uso di altri farmaci

- La somministrazione concomitante di PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti ed anestetici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, incluso l'alcool, può potenziarne l'effetto deprimente sul SNC.
- Cautela deve essere posta in caso di somministrazione contemporanea di tramadolo e derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché in certi pazienti possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.4). Il meccanismo di questa interazione è sconosciuto.
- La somministrazione contemporanea di digossina e tramadolo raramente ha comportato effetti tossici da digossina.
- 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).

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Gli studi sull'animale non hanno rivelato alcun effetto embriotossico, se non alle dosi già tossiche per le madri. Non sono disponibili dati adeguati sulla sicurezza del tramadolo nelle donne in gravidanza e durante il parto. Pertanto PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti non deve essere impiegato durante la gravidanza e il parto.

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 sull'uso di macchinari

Il tramadolo può ridurre i tempi di reazione. Questo effetto può essere aumentato da alcool o altre sostanze deprimenti il SNC. Pertanto PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti può influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o adoperare macchinari durante il trattamento con PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti.

4.8. Effetti indesiderati

Effetti indesiderati segnalati più comunemente sono nausea e capogiri; entrambi si verificano in $\geq 1/10$ dei pazienti.

Si verificano inoltre le seguenti reazioni avverse, elencate per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiache e vascolari

Non comune: effetti sulla regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti avversi possono verificarsi in modo particolare con la somministrazione endovenosa e nei pazienti fisicamente stressati.

Raro: bradicardia e aumento della pressione arteriosa.

Molto raro: vampate.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiro.

Comune: cefalea, sonnolenza.

Raro: variazioni di appetito, parestesia, tremori, depressione respiratoria, convulsioni epilettiformi, contrazioni muscolari involontarie, incoordinazione motoria, sincope.

Non nota: disturbi del linguaggio.

Può verificarsi depressione respiratoria se le dosi raccomandate vengono considerevolmente superate e si assumono contemporaneamente a sostanze ad effetto deprimente sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Dopo la somministrazione di dosi elevate di tramadolo o dopo trattamento concomitante con altri farmaci che riducono la soglia di crisi o provocano convulsioni cerebrali, possono verificarsi convulsioni epilettiformi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici

Raro: allucinazioni, confusione, ansia, disturbi del sonno e incubi. Gli effetti indesiderati psichici possono variare in ogni soggetto per intensità e natura (in base alla personalità e alla durata del trattamento). Questi effetti comprendono: variazioni di umore (generalmente esaltazione, occasionalmente disforia), variazioni della vita attiva (generalmente riduzione, occasionalmente incremento) e variazioni cognitive e delle capacità sensoriali (es. capacità decisionale, disturbi nella percezione).

Può verificarsi dipendenza.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni allergiche (es. dispnea, broncospasmo, sibilo, edema angioneurotico ed eccezionalmente necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson), anafilassi e reattività crociata con farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata.

Non nota: midriasi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Sono stati segnalati casi di peggioramento dell'asma, sebbene non sia stato stabilito un nesso causale.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: vomito, costipazione, secchezza del cavo orale.

Non comune: diarrea, conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione allo stomaco, edema).

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**Comune:* sudorazione.*Non comune:* reazioni cutanee (es. prurito, eruzione cutanea, orticaria).*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**Raro:* debolezza motoria.

Patologie epatobiliari

Molto raro: in pochi casi isolati è stato segnalato un incremento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Patologie renali e urinarie

Raro: difficoltà della minzione (difficoltà nel passaggio delle urine e ritenzione urinaria).*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**Comune:* affaticamento.*Raro:* Possono verificarsi sintomi da astinenza, simili a quelli da astinenza da oppioidi, quali: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi, che sono stati osservati molto raramente dopo sospensione del tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del sistema nervoso centrale (come confusione, deliri, depersonalizzazione, disturbi della percezione, paranoia).*Patologie dell'orecchio e del labirinto**Molto raro:* vertigini.*Disturbi del metabolismo e della nutrizione**Non nota:* ipoglicemia.**4.9. Sovradosaggio**

Generalmente i sintomi di sovradosaggio sono quelli tipici degli analgesici oppioidi e comprendono: miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria. È stato descritto un caso di epatite fulminante letale dopo sovradosaggio di tramadolo.

Un massiccio sovradosaggio può risultare letale. Il rischio di decesso aumenta in caso di uso concomitante di benzodiazepine.

Devono essere messe in atto misure di supporto quali il mantenimento delle funzioni respiratoria e cardiovascolare. Per risolvere la depressione respiratoria deve essere impiegato il naloxone, mentre le convulsioni possono essere controllate con diazepam.

L'emodialisi o l'emofiltrazione da sole non sono utili in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: oppioidi analgesici (Codice ATC: N02AX02).

Il tramadolo, analgesico ad azione centrale, è efficace contro il dolore acuto e cronico di intensità da moderata a grave. Il tramadolo presenta due enantiomeri. L'isomero (+) presenta la maggior attività come oppioide con una affinità preferenziale verso i recettori μ -oppioidi relativamente alta (20 volte superiore a quella dell'isomero (-)). Il metabolita demetilato (+) contribuisce anche all'effetto oppioide. In vivo questo metabolita è 6 volte più affine del tramadolo verso i recettori μ -oppioidi; in vitro la sua affinità è 170 volte maggiore.

L'isomero (-) inibisce il reuptake neuronale della noradrenalina e potenzia l'effetto analgesico dell'isomero (+). Il contributo nell'aumentare la liberazione di serotonina è di scarsa importanza, ad eccezione dei casi di interazioni certe con gli inibitori del citocromo P450 2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Il tramadolo presenta proprietà analgesiche e antitussive. A differenza della morfina, il tramadolo a dosi terapeutiche ha un trascurabile effetto depressivo sull'attività respiratoria. Alle dosi terapeutiche i suoi effetti sulla motilità gastrointestinale e sul sistema cardiovascolare sono minimi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il tramadolo viene assorbito rapidamente e completamente. La biodisponibilità assoluta media è +/- 72%. Le concentrazioni sieriche di picco vengono raggiunte dopo un'ora.

Distribuzione

Il tramadolo possiede un'elevata affinità tissutale; il volume di distribuzione è 203 +/- 40 l. Il legame con le proteine è del 20%. Il tramadolo attraversa la barriera emato-encefalica e la placenta. Il passaggio del tramadolo e del metabolita nel latte materno è limitato (+/- 0,1%).

Biotrasformazione

Il tramadolo viene principalmente metabolizzato attraverso N- e O-demetilazione e successiva glucuronidazione del metabolita O-demetilato. Solo l'O-desmetil-tramadolo risulta farmacologicamente attivo.

La O-demetilazione è catalizzata dal citocromo P450 2D6. Questo enzima è assente nel 5 – 10% della popolazione occidentale, i cosiddetti "metabolizzatori lenti". In questi pazienti le concentrazioni plasmatiche del tramadolo sono aumentate e quelle dell'O-desmetiltramadolo fortemente diminuite.

Eliminazione

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono eliminati quasi completamente per via renale (10 % come farmaco non modificato). L'emivita di eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti è di circa 6 ore, sia nel volontario sano che nell'anziano.

Compromissione renale ed epatica

Dato che il tramadolo viene eliminato sia per via metabolica che renale, l'emivita può risultare prolungata (2 volte più lunga) in pazienti con funzione epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza epatica e contemporanea insufficienza renale, PRONTALGIN 50 mg Compresse effervescenti non deve essere usato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base dei risultati degli studi di mutagenesi e carcinogenesi vengono esclusi rischi di genotossicità per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido citrico anidro
sodio idrogeno carbonato
sodio solfato anidro
lattosio monoidrato
macrogol

sodio carbonato anidro
sodio ciclamato
povidone
aspartame
aroma arancio (contenente essenza d'arancia, olio essenziale d'arancia privo di terpeni, acido citrico monoidrato, butilidrossianisolo, destrina, acacia)
simeticone emulsione (contenente dimeticone, silice colloidale anidra, metilcellulosa e acido sorbico).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale. Tenere il contenitore per compresse ben chiuso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse in polipropilene; tappo in polietilene contenente silica gel quale essicante.

Confezione da 10 compresse effervescenti: 1 tubo da 10 compresse.
Confezione da 20 compresse effervescenti: 1 tubo da 20 compresse.
Confezione da 30 compresse effervescenti: 2 tubi da 15 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Therabel GiEnne Pharma S.p.A. – Via Robert Koch, 1/2 - 20152 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.033074042 “50 mg compresse effervescenti” 1 tubo in PPE da 10 compresse effervescenti
AIC n.033074055 “50 mg compresse effervescenti” 1 tubo in PPE da 20 compresse effervescenti
AIC n.033074067 “50 mg compresse effervescenti” 2 tubi in PPE da 15 compresse effervescenti

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 ottobre 2001 / 2 novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRONTALGIN 50 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Soluzione leggermente ipertonica, limpida ed incolore

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Tramadolo cloridrato: 50 mg/ml (100 mg/2ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Stati dolorosi acuti e cronici di media e grave intensità, quali: dolore post-chirurgico, dolore da traumi, dolore di pertinenza oncologica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come con tutti i farmaci ad azione analgesica, la dose di PRONTALGIN Soluzione iniettabile deve essere adattata all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. In generale si deve scegliere la dose minima efficace per l'analgesia.

Adulti e ragazzi di 12 anni ed oltre

La dose usuale è da 50 a 100 mg, da 3 a 4 volte al giorno. Nei ragazzi dai 12 ai 14 anni si raccomanda di impiegare la dose più bassa.

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino ai 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei soggetti 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.

Compromissione renale/dialisi e compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti si deve valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente.

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance di creatinina <10 ml/min) il tramadolo non è raccomandato.

Dato che il tramadolo viene eliminato molto lentamente con l'emodialisi o l'emofiltrazione, per mantenere l'analgesia non è generalmente necessaria la somministrazione post-dialitica.

Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei pazienti con compromissione epatica grave.

Uso nei bambini con meno di 12 anni

Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei bambini con meno di 12 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale fascia di età.

Modo di somministrazione

PRONTALGIN Soluzione iniettabile può essere somministrato per via intramuscolare o tramite iniezione endovenosa lenta (50 mg in 1-2 minuti). PRONTALGIN Soluzione iniettabile può essere somministrato anche per infusione alla velocità di 12-24 mg/ora dopo una iniziale iniezione i.m o e.v. di 100 mg. In caso di trattamento cronico si raccomanda, laddove possibile, di aumentare gradatamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale consigliata (con incrementi ogni 2 o 3 giorni) allo scopo di ridurre l'incidenza degli eventi avversi.

In genere non deve essere superata la dose giornaliera totale di 400 mg di PRONTALGIN Soluzione iniettabile.

Le dosi devono essere assunte ad intervalli di almeno 4 ore, anche qualora non venisse rispettato lo schema posologico regolare, come ad esempio in caso di dimenticanza di una dose o di intervalli prolungati.

Nel caso in cui PRONTALGIN sia impiegato per una sintomatologia dolorosa acuta, si deve tener presente che la sua azione è un po' ritardata rispetto a quella di altri analgesici.

I periodi di trattamento devono generalmente essere limitati e intermittenti.

In caso di interruzione improvvisa, possono verificarsi sintomi di astinenza.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altri oppioidi.
- Pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi o entro due settimane dalla loro sospensione (vedere paragrafo 4.5).
- Intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC), (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con forme epilettiche non controllate.
- Nel trattamento dell'astinenza da narcotici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Controindicazioni relative

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, deve essere evitato l'impiego di PRONTALGIN Soluzione iniettabile nelle fasi superficiali di anestesia generale.

Avvertenze

PRONTALGIN Soluzione iniettabile deve essere impiegato con cautela in pazienti con lesioni cerebrali o aumentata pressione intracranica, eccessiva secrezione bronchiale, predisposizione a disordini convulsivi o in stato di shock.

Rischio di uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi

L'uso concomitante di PRONTALGIN Soluzione iniettabile e medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi potrebbe causare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi dovrebbe essere limitata a quei pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se si decide di prescrivere PRONTALGIN Soluzione iniettabile in concomitanza all'uso di sedativi, dovrebbe essere usata la più bassa dose efficace e la durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile.

I pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente per valutare l'insorgere di segni e sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. Per questi motivi è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi li assiste sulla possibile comparsa di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

La diagnosi, ad esempio, di lesione acuta dell'addome può essere mascherata.

Crisi convulsive sono state osservate in pazienti predisposti o in trattamento con associazioni di farmaci, principalmente antipsicotici, antidepressivi, analgesici ad azione centrale, anestetici locali, noti per abbassare la soglia di crisi: pertanto in questi pazienti deve essere posta particolare attenzione.

In caso di moderata compromissione renale (clearance di creatinina < 30 ml/min) o epatica, PRONTALGIN Soluzione iniettabile deve essere usato con cautela e l'intervallo tra le somministrazioni deve essere aumentato a 12 ore (vedere paragrafo 4.2).

Si sono verificati casi di abuso, dipendenza e sindrome da astinenza, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. Di conseguenza, il trattamento con tramadolo è sconsigliato nei pazienti con tendenza o pregressa storia di abuso di droghe o dipendenza.

Sussistendo il rischio di ipotensione, depressione respiratoria e shock anafilattoide, la prima iniezione di tramadolo deve essere condotta sotto stretto controllo medico.

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

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 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%
Nordeuropa	da 1% a 2%

Allo stesso modo, nei pazienti che ricevono in concomitanza farmaci con effetto inibitorio sul CYP450 2D6, per esempio paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina, l'effetto analgesico di PRONTALGIN Soluzione iniettabile sarà meno intenso (vedere paragrafo 4.5).

Uso post-operatorio nei bambini (al di sopra dei 12 anni di età)

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 (al di sopra dei 12 anni di età)

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.

Precauzioni per l'uso

In casi di trattamento cronico, si raccomanda, ove possibile, di aumentare lentamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale raccomandata, al fine di ridurre l'incidenza di eventi avversi, quali nausea, vomito, capogiri e sedazione (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare una somministrazione endovenosa rapida in quanto questa si associa ad una aumentata incidenza di effetti indesiderati.

PRONTALGIN Soluzione iniettabile deve essere impiegato con cautela nel caso di trattamento concomitante con derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN Soluzione iniettabile deve essere usato con cautela in pazienti trattati con altri farmaci serotoninergici, quali clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN Soluzione iniettabile deve essere utilizzato con cautela in pazienti con porfiria acuta perché i tests in vitro hanno mostrato un rischio di accumulo porfirinico a livello epatico che può portare a crisi porfiriche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni che alterano l'uso di PRONTALGIN Soluzione iniettabile

- 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:
 - o clono spontaneo
 - o clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
 - o tremore ed iperreflessia
 - o 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.
- Medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o analoghi: l'uso concomitante di oppioidi e medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o analoghi incrementa il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto addizionale depressivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante dovrebbero esseri limitati (vedere paragrafo 4.4). Analogamente, deve essere prestata cautela nel caso di uso concomitante con alcool.
- PRONTALGIN Soluzione iniettabile deve essere usato con cautela in pazienti in trattamento con altro agente serotoninergico quale clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina, per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.4).
- Il tramadolo viene metabolizzato a metabolita attivo dal citocromo P450 2D6. Pertanto, l'effetto analgesico del tramadolo è meno intenso in pazienti con metabolismo lento (P450 2D6) e in pazienti in trattamento con inibitori del citocromo P450 2D6 quali paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina (vedere paragrafo 4.4).
- L'assunzione simultanea di carbamazepina riduce marcatamente i livelli sierici di tramadolo e del suo metabolita attivo al punto da rendere possibile una diminuzione dell'efficacia analgesica e una riduzione della durata d'azione.

- L'impiego concomitante di farmaci ad azione oppioide agonista-antagonista (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico per blocco competitivo dei recettori.
- I risultati di due studi clinici dimostrano che la somministrazione concomitante di ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico di tramadolo.

Interazioni che influenzano l'uso di altri farmaci

- La somministrazione concomitante di PRONTALGIN Soluzione iniettabile ed anestetici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, incluso l'alcool, può potenziarne l'effetto deprimente sul SNC.
- Cautela deve essere posta in caso di somministrazione contemporanea di tramadolo e derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché in certi pazienti possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.4). Il meccanismo di questa interazione è sconosciuto.
- La somministrazione contemporanea di digossina e tramadolo raramente ha comportato effetti tossici da digossina.
- 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).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sull'animale non hanno rivelato alcun effetto embriotossico, se non alle dosi già tossiche per le madri. Non sono disponibili dati adeguati sulla sicurezza del tramadolo nelle donne in gravidanza e durante il parto. Pertanto PRONTALGIN Soluzione iniettabile non deve essere impiegato durante la gravidanza e il parto.

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 sull'uso di macchinari

Il tramadolo può ridurre i tempi di reazione. Questo effetto può essere aumentato da alcool o altre sostanze deprimenti il SNC. Pertanto PRONTALGIN Soluzione iniettabile può influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o adoperare macchinari durante il trattamento con PRONTALGIN Soluzione iniettabile.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente sono nausea e capogiri; entrambi si verificano in $\geq 1/10$ dei pazienti.

Si verificano inoltre le seguenti reazioni avverse al farmaco, elencate per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiovascolari

Non comune: effetti sulla regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti avversi possono verificarsi in modo particolare con la somministrazione endovenosa e nei pazienti fisicamente stressati.

Raro: bradicardia e aumento della pressione arteriosa.

Molto raro: vampate.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiro.

Comune: cefalea, sonnolenza.

Raro: variazioni di appetito, parestesia, tremori, depressione respiratoria, convulsioni epilettiformi, contrazioni muscolari involontarie, incoordinazione motoria, sincope.

Non nota: disturbi del linguaggio.

Può verificarsi depressione respiratoria se le dosi raccomandate vengono considerevolmente superate e si assumono contemporaneamente a sostanze ad effetto deprimente sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Dopo la somministrazione di dosi elevate di tramadolo o dopo trattamento concomitante con altri farmaci che riducono la soglia di crisi o provocano convulsioni cerebrali, possono verificarsi convulsioni epilettiformi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici

Raro: allucinazioni confusione, ansia, disturbi del sonno e incubi. Gli effetti indesiderati psichici possono variare in ogni soggetto per intensità e natura (in base alla personalità e alla durata del trattamento). Questi effetti comprendono: variazioni di umore (generalmente esaltazione, occasionalmente disforia), variazioni della vita attiva (generalmente riduzione, occasionalmente incremento) e variazioni cognitive e delle capacità sensoriali (es. capacità decisionale, disturbi nella percezione).

Può verificarsi dipendenza.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni allergiche (es. dispnea, broncospasmo, sibilo, edema angioneurotico, ed eccezionalmente necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson), anafilassi e reattività crociata con farmaci antinfiammatori non steroidei.

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata.

Non nota: midriasi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Sono stati segnalati casi di peggioramento dell'asma, sebbene non sia stato stabilito un nesso causale.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: nausea

Comune: vomito, costipazione, secchezza del cavo orale.

Non comune: diarrea, conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione allo stomaco, edema).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione

Non comune: reazioni cutanee (es. prurito, eruzione cutanea, orticaria)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: debolezza motoria.

Patologie epatobiliari

Molto raro: in pochi casi isolati è stato segnalato un incremento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Patologie renali e urinarie

Raro: difficoltà della minzione (difficoltà nel passaggio delle urine e ritenzione urinaria).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento.

Raro: Possono verificarsi sintomi da astinenza, simili a quelli da astinenza da oppioidi, quali: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi, che sono stati osservati molto raramente dopo sospensione del tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del sistema nervoso centrale (come confusione, deliri, depersonalizzazione, disturbi della percezione, paranoia).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: vertigini.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: ipoglicemia.

4.9. Sovradosaggio

Generalmente i sintomi di sovradosaggio sono quelli tipici degli analgesici oppioidi e comprendono: miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria. È stato descritto un caso di epatite fulminante letale dopo sovradosaggio di tramadolo.

Un massiccio sovradosaggio può risultare letale. Il rischio di decesso aumenta in caso di uso concomitante di benzodiazepine.

Devono essere messe in atto misure di supporto quali il mantenimento delle funzioni respiratoria e cardiovascolare. Per risolvere la depressione respiratoria deve essere impiegato il naloxone, mentre le convulsioni possono essere controllate con diazepam.

L'emodialisi o l'emofiltrazione da sole non sono utili in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oppioidi analgesici (Codice ATC: N02AX02).

Il tramadolo, analgesico ad azione centrale, è efficace contro il dolore acuto e cronico di intensità da moderata a grave. Il tramadolo presenta due enantiomeri. L'isomero (+) presenta la maggior attività come oppioide con una affinità preferenziale verso i recettori μ -oppioidi relativamente alta (20 volte superiore a quella dell'isomero (-)). Il metabolita desmetilato (+) contribuisce anche all'effetto oppioide. In vivo questo metabolita è 6 volte più affine del tramadolo verso i recettori μ -oppioidi; in vitro la sua affinità è 170 volte maggiore.

L'isomero (-) inibisce il reuptake neuronale della noradrenalina e potenzia l'effetto analgesico dell'isomero (+). Il contributo nell'aumentare la liberazione di serotonina è di scarsa importanza, ad eccezione dei casi di interazioni certe con gli inibitori del citocromo P450 2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Il tramadolo presenta proprietà analgesiche e antitussive. A differenza della morfina, tramadolo a dosi terapeutiche ha un trascurabile effetto depressivo sull'attività respiratoria. Alle dosi terapeutiche i suoi effetti sulla motilità gastrointestinale e sul sistema cardiovascolare sono minimi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione intramuscolare, le concentrazioni sieriche di picco vengono raggiunte dopo 45 minuti e la biodisponibilità è completa (100%).

Distribuzione

Il tramadolo possiede un'elevata affinità tissutale; il volume di distribuzione è 203 ± 40 l. Il legame con le proteine è del 20%. Il tramadolo attraversa la barriera emato-encefalica e la placenta. Il passaggio del tramadolo e del metabolita nel latte materno è limitato ($\pm 0,1\%$).

Biotrasformazione

Il tramadolo viene principalmente metabolizzato attraverso N- e O-demetilazione e successiva glucuronidazione del metabolita O-demetilato. Solo l'O-desmetil-tramadolo risulta farmacologicamente attivo.

La O-demetilazione è catalizzata dal citocromo P450 2D6. Questo enzima è assente nel 5 – 10% della popolazione occidentale, i cosiddetti “metabolizzatori lenti”. In questi pazienti le concentrazioni plasmatiche del tramadolo sono aumentate e quelle dell'O-desmetiltramadolo fortemente diminuite.

Eliminazione

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono eliminati quasi completamente per via renale (10 % come farmaco non modificato). L'emivita di eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti è di circa 6 ore, sia nel volontario sano che nell'anziano.

Compromissione renale ed epatica

Dato che il tramadolo viene eliminato sia per via metabolica che renale, l'emivita può risultare prolungata (2 volte più lunga) in pazienti con funzione epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza epatica e contemporanea insufficienza renale, PRONTALGIN Soluzione iniettabile non deve essere usato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base dei risultati degli studi di mutagenesi e carcinogenesi vengono esclusi rischi di genotossicità l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio acetato
acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

PRONTALGIN Soluzione iniettabile non è compatibile con i seguenti farmaci in somministrazione parenterale:

diazepam, midazolam, antiinfiammatori non steroidei in particolare diclofenac sodico, indometacina e piroxicam.

Compatibilità: vedere paragrafo 6.6 (Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro di tipo I contenenti 2 ml di soluzione iniettabile.

Confezione da 5 o 10 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

PRONTALGIN Soluzione iniettabile se miscelato al momento dell'uso è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali contenute in flaconi di vetro: sodio cloruro 0,9%; sodio bicarbonato 4,2%; Ringer soluzione, Ringer soluzione lattato; glucosio 5%.

PRONTALGIN Soluzione iniettabile se miscelato al momento dell'uso è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali contenute in flaconi di plastica: sodio cloruro 0,9%; sodio cloruro 0,18% e glucosio 4%; soluzione Hartmann; glucosio 5%; Emagel.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Therabel GiEnne Pharma S.p.A. – Via Robert Koch, 1/2 - 20152 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033074028 “50 mg/ml Soluzione iniettabile” 5 fiale da 100 mg/2 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 marzo 1997 / 2 novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRONTALGIN Gocce, 100 mg/ml gocce orali, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Soluzione limpida, incolore o lievemente giallastra.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Tramadolo cloridrato: 100 mg/ml

Il prodotto contiene inoltre 200 mg/ml di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Stati dolorosi acuti e cronici di media e grave intensità, quali: dolore post-chirurgico, dolore da traumi, dolore di pertinenza oncologica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come con tutti i farmaci ad azione analgesica, la dose di PRONTALGIN Gocce deve essere adattata all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. In generale si deve scegliere la dose minima efficace per l'analgesia.

Adulti e ragazzi di 12 anni ed oltre

La dose usuale è da 50 a 100 mg (20-40 gocce), da 3 a 4 volte al giorno. Nei ragazzi dai 12 ai 14 anni si raccomanda di impiegare la dose più bassa. Nel caso di impiego di PRONTALGIN Gocce per una sintomatologia dolorosa acuta la dose iniziale è normalmente di 100 mg; si deve comunque tener presente che la sua azione è un po' ritardata rispetto a quella di altri analgesici.

Per stati dolorosi associati a situazioni croniche si consiglia di iniziare con 50 mg.

In caso di trattamento cronico si raccomanda, laddove possibile, di aumentare gradatamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale consigliata (con incrementi ogni 2 o 3 giorni) allo scopo di ridurre l'incidenza degli eventi avversi.

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino ai 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei soggetti 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.

Compromissione renale/ dialisi e compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti si deve valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente.

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance di creatinina <10 ml/min) il tramadolo non è raccomandato.

Dato che il tramadolo viene eliminato molto lentamente con l'emodialisi o l'emofiltrazione, per mantenere l'analgesia non è generalmente necessaria la somministrazione post-dialitica. Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei pazienti con compromissione epatica grave.

Uso nei bambini con meno di 12 anni

Il trattamento con tramadolo non è consigliato nei bambini con meno di 12 anni, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale fascia di età.

Modo di somministrazione

Le gocce devono essere assunte oralmente e diluite in acqua prima dell'assunzione. PRONTALGIN Gocce può essere assunto indipendentemente dai pasti.

In genere non deve essere superata la dose giornaliera totale di 400 mg (160 gocce) di PRONTALGIN Gocce.

Le dosi devono essere assunte ad intervalli di almeno 4 ore, anche qualora non venisse rispettato lo schema posologico regolare, come ad esempio in caso di dimenticanza di una dose o di intervalli prolungati.

I periodi di trattamento devono generalmente essere limitati e intermittenti. In caso di interruzione improvvisa, possono verificarsi sintomi di astinenza.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altri oppioidi.
- Pazienti in trattamento con inibitori delle monoamminossidasi o entro due settimane dalla loro sospensione (vedere paragrafo 4.5).
- Intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con forme epilettiche non controllate.
- Nel trattamento dell'astinenza da narcotici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Controindicazioni relative

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, deve essere evitato l'impiego di PRONTALGIN Gocce nelle fasi superficiali di anestesia generale.

Avvertenze

PRONTALGIN Gocce deve essere impiegato con cautela in pazienti con lesioni cerebrali o aumentata pressione intracranica, eccessiva secrezione bronchiale, predisposizione a disordini convulsivi o in stato di shock.

Rischio di uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi

L'uso concomitante di PRONTALGIN Gocce e medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi potrebbe causare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi dovrebbe essere limitata a quei pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se si decide di prescrivere PRONTALGIN Gocce in concomitanza all'uso di sedativi, dovrebbe essere usata la più bassa dose efficace e la durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile.

I pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente per valutare l'insorgere di segni e sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. Per questi motivi è fortemente raccomandato di

informare i pazienti e chi li assiste sulla possibile comparsa di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

La diagnosi, ad esempio, di lesione acuta dell'addome può essere mascherata.

Crisi convulsive sono state osservate in pazienti predisposti o in trattamento con associazioni di farmaci, principalmente antipsicotici, antidepressivi, analgesici ad azione centrale, anestetici locali, noti per abbassare la soglia di crisi: pertanto in questi pazienti deve essere posta particolare attenzione.

In caso di moderata compromissione renale (clearance di creatinina < 30 ml/min) o epatica, PRONTALGIN Gocce deve essere usato con cautela e l'intervallo fra le somministrazioni deve essere aumentato a 12 ore (vedere paragrafo 4.2).

Si sono verificati casi di abuso, dipendenza e sindrome da astinenza, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. Di conseguenza, il trattamento con tramadolo è sconsigliato nei pazienti con tendenza o pregressa storia di abuso di droghe o dipendenza.

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

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

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 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%
Nordeuropa	da 1% a 2%

Allo stesso modo, nei pazienti che ricevono in concomitanza farmaci con effetto inibitorio sul CYP450 2D6, per esempio paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina, l'effetto analgesico di PRONTALGIN Gocce sarà meno intenso (vedere paragrafo 4.5).

Uso post-operatorio nei bambini (al di sopra dei 12 anni di età)

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 (al di sopra dei 12 anni di età)

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.

Precauzioni per l'uso

In casi di trattamento cronico, si raccomanda, ove possibile, di aumentare lentamente il dosaggio di tramadolo fino a raggiungere la dose finale raccomandata, al fine di ridurre l'incidenza di eventi avversi, quali nausea, vomito, capogiri e sedazione (vedere paragrafo 4.8).

PRONTALGIN Gocce deve essere impiegato con cautela nel caso di trattamento concomitante con derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN Gocce deve essere usato con cautela in pazienti trattati con altri farmaci serotoninergici, quali clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5).

PRONTALGIN Gocce deve essere utilizzato con cautela in pazienti con porfiria acuta perché i test in vitro hanno mostrato un rischio di accumulo porfirinico a livello epatico che può portare a crisi porfiriche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni che alterano l'uso di PRONTALGIN Gocce

- 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:

- o clono spontaneo
- o clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- o tremore ed iperreflessia
- o 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.

- Medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o analoghi:
l'uso concomitante di oppioidi e medicinali ad azione sedativa come le benzodiazepine o analoghi incrementa il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto addizionale depressivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante dovrebbero esseri limitati (vedere paragrafo 4.4). Analogamente, deve essere prestata cautela nel caso di uso concomitante con alcool.
- PRONTALGIN Gocce deve essere usato con cautela in pazienti in trattamento con altro agente serotoninergico quale clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina, per il rischio di crisi convulsive e sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.4).
- Il tramadolo viene metabolizzato a metabolita attivo dal citocromo P450 2D6. Pertanto, l'effetto analgesico del tramadolo è meno intenso in pazienti con metabolismo lento (P450 2D6) e in pazienti in trattamento con inibitori del citocromo P450 2D6 quali paroxetina, fluoxetina, chinidina, ritonavir e cimetidina (vedere paragrafo 4.4).
- L'assunzione simultanea di carbamazepina riduce marcatamente i livelli sierici di tramadolo e del suo metabolita attivo al punto da rendere possibile una diminuzione dell'efficacia analgesica e una riduzione della durata d'azione.
- L'impiego concomitante di farmaci ad azione oppioide agonista-antagonista (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico per blocco competitivo dei recettori.
- I risultati di due studi clinici dimostrano che la somministrazione concomitante di ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico di tramadolo.

Interazioni che alterano l'uso di altri farmaci

- La somministrazione concomitante di PRONTALGIN Gocce ed anestetici o altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, incluso l'alcool, può potenziarne l'effetto deprimente sul SNC.
- Cautela deve essere posta in caso di somministrazione contemporanea di tramadolo e derivati cumarinici (p.e. warfarin) perché in certi pazienti possono verificarsi manifestazioni dovute all'effetto anticoagulante, quali aumento del INR ed ecchimosi (vedere paragrafo 4.4). Il meccanismo di questa interazione è sconosciuto.
- La somministrazione contemporanea di digossina e tramadolo raramente ha comportato effetti tossici da digossina.
- 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).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sull'animale non hanno rivelato alcun effetto embriotossico, se non alle dosi già tossiche per le madri. Non sono disponibili dati adeguati sulla sicurezza del tramadolo nelle donne in gravidanza e durante il parto. Pertanto PRONTALGIN Gocce non deve essere impiegato durante la gravidanza e il parto.

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 sull'uso di macchinari

Il tramadolo può ridurre i tempi di reazione. Questo effetto può essere aumentato da alcool o altre sostanze deprimenti il SNC. Pertanto PRONTALGIN Gocce può influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o adoperare macchinari durante il trattamento con PRONTALGIN Gocce.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente sono nausea e capogiri; entrambi si verificano in $\geq 1/10$ dei pazienti.

Si verificano inoltre le seguenti reazioni avverse al farmaco, elencate per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiovascolari

Non comune: effetti sulla regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti avversi possono verificarsi in modo particolare con la somministrazione endovenosa e nei pazienti fisicamente stressati.

Raro: bradicardia e aumento della pressione arteriosa.

Molto raro: vampate.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiro.

Comune: cefalea, sonnolenza.

Raro: variazioni di appetito, parestesia, tremori, depressione respiratoria, convulsioni epilettiformi, contrazioni muscolari involontarie, incoordinazione motoria, sincope.

Non nota: disturbi del linguaggio.

Può verificarsi depressione respiratoria se le dosi raccomandate vengono considerevolmente superate e si assumono contemporaneamente a sostanze ad effetto deprimente sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Dopo la somministrazione di dosi elevate di tramadolo o dopo trattamento concomitante con altri farmaci che riducono la soglia di crisi o provocano convulsioni cerebrali, possono verificarsi convulsioni epilettiformi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici

Raro: allucinazioni, confusione, ansia, disturbi del sonno e incubi. Gli effetti indesiderati psichici possono variare in ogni soggetto per intensità e natura (in base alla personalità e alla durata del trattamento). Questi effetti comprendono: variazioni di umore (generalmente esaltazione, occasionalmente disforia), variazioni della vita attiva (generalmente riduzione, occasionalmente incremento) e variazioni cognitive e delle capacità sensoriali (es. capacità decisionale, disturbi nella percezione).

Può verificarsi dipendenza.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni allergiche (es. dispnea, broncospasmo, sibilo, edema angioneurotico, ed eccezionalmente necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson), anafilassi e reattività crociata con farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata.

Non nota: midriasi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Sono stati segnalati casi di peggioramento dell'asma, sebbene non sia stato stabilito un nesso causale.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: nausea.

Comune: vomito, costipazione, secchezza del cavo orale.

Non comune: diarrea, conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione allo stomaco, edema).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione.

Non comune: reazioni cutanee (es. prurito, eruzione cutanea, orticaria).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: debolezza motoria.

Patologie epatobiliari

Molto raro: in pochi casi isolati è stato segnalato un incremento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Patologie renali e urinarie

Raro: difficoltà della minzione (difficoltà nel passaggio delle urine e ritenzione urinaria).

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**Comune:* affaticamento.

Raro: Possono verificarsi sintomi da astinenza, simili a quelli da astinenza da oppioidi, quali: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi, che sono stati osservati molto raramente dopo sospensione del tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del sistema nervoso centrale (come confusione, deliri, depersonalizzazione, disturbi della percezione, paranoia).

*Patologie dell'orecchio e del labirinto**Molto raro:* vertigini.*Disturbi del metabolismo e della nutrizione**Non nota:* ipoglicemia.**4.9. Sovradosaggio**

Generalmente i sintomi di sovradosaggio sono quelli tipici degli analgesici oppioidi e comprendono: miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria. È stato descritto un caso di epatite fulminante letale dopo sovradosaggio di tramadolo.

Un massiccio sovradosaggio può risultare letale. Il rischio di decesso aumenta in caso di uso concomitante di benzodiazepine.

In tal caso devono essere messe in atto misure di supporto quali il mantenimento delle funzioni respiratoria e cardiovascolare. Per risolvere la depressione respiratoria deve essere impiegato il naloxone, mentre le convulsioni possono essere controllate con diazepam.

L'emodialisi o l'emofiltrazione da sole non sono utili in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: oppioidi analgesici (Codice ATC: N02AX02)

Il tramadolo, analgesico ad azione centrale, è efficace contro il dolore acuto e cronico di intensità da moderata a grave. Il tramadolo presenta due enantiomeri. L'isomero (+) presenta la maggior attività come oppioide con una affinità preferenziale verso i recettori μ -oppioidi relativamente alta (20 volte superiore a quella dell'isomero (-)). Il metabolita desmetilato (+) contribuisce anche all'effetto oppioide. In vivo questo metabolita è 6 volte più affine del tramadolo verso i recettori μ -oppioidi; in vitro la sua affinità è 170 volte maggiore.

L'isomero (-) inibisce il reuptake neuronale della noradrenalina e potenzia l'effetto analgesico dell'isomero (+). Il contributo nell'aumentare la liberazione di serotonina è di scarsa importanza, ad eccezione dei casi di interazioni certe con gli inibitori del citocromo P450 2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Il tramadolo presenta proprietà analgesiche e antitussive. A differenza della morfina, tramadolo a dosi terapeutiche ha un trascurabile effetto depressivo sull'attività respiratoria. Alle dosi terapeutiche i suoi effetti sulla motilità gastrointestinale e sul sistema cardiovascolare sono minimi.

5.2. Proprietà farmacocineticheAssorbimento

Dopo somministrazione orale, il tramadolo viene assorbito rapidamente e completamente.

La biodisponibilità assoluta media è +/- 72%. Le concentrazioni sieriche di picco vengono raggiunte dopo un'ora.

Distribuzione

Il tramadolo possiede un'elevata affinità tissutale; il volume di distribuzione è 203 ± 40 l. Il legame con le proteine è del 20%. Il tramadolo attraversa la barriera emato-encefalica e la placenta. Il passaggio del tramadolo e del metabolita nel latte materno è limitato ($\pm 0,1\%$).

Biotrasformazione

Il tramadolo viene principalmente metabolizzato attraverso N- e O-demetilazione e successiva glucuronidazione del metabolita O-demetilato. Solo l'O-desmetil-tramadolo risulta farmacologicamente attivo.

La O-demetilazione è catalizzata dal citocromo P450 2D6. Questo enzima è assente nel 5 – 10% della popolazione occidentale, i cosiddetti “metabolizzatori lenti”. In questi pazienti le concentrazioni plasmatiche del tramadolo sono aumentate e quelle dell'O-desmetiltramadolo fortemente diminuite.

Eliminazione

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono eliminati quasi completamente per via renale (10 % come farmaco non modificato). L'emivita di eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti è di circa 6 ore, sia nel volontario sano che nell'anziano.

Compromissione renale ed epatica

Dato che il tramadolo viene eliminato sia per via metabolica che renale, l'emivita può risultare prolungata (2 volte più lunga) in pazienti con funzione epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza epatica e contemporanea insufficienza renale, PRONTALGIN Gocce non deve essere usato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base dei risultati degli studi di mutagenesi e carcinogenesi vengono esclusi rischi di genotossicità per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**6.1. Elenco degli eccipienti**

Potassio sorbato
sodio saccarinato
polisorbato 20
olio essenziale di menta piperita
anetolo
saccarosio
acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ermeticamente chiuso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone contagocce in vetro ambrato da 10 ml, con inserito contagocce e sigillato con tappo a vite.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Therabel GiEnne Pharma S.p.A. – Via Robert Koch, 1/2 - 20152 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033074016 “100 mg/ml gocce orali, soluzione” 1 flacone contagocce da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 marzo 1997 / 2 novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO