

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tralodie® 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato.

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una capsula contiene 100 mg di tramadolo cloridrato.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida a rilascio prolungato

Descrizione del prodotto: Capsula rigida di color turchese, contenente granuli bianchi.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Tattamento del dolore da moderato a forte (si vedano gli esempi al paragrafo 5.1)

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Assumere le capsule di Tralodie® ogni 24 ore. Le capsule devono essere deglutite intere, senza masticarle.

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. Questo vale per tutti i farmaci antidolorifici.

Il dosaggio individuale corretto è quello che allevia il dolore per 24 ore senza effetti collaterali o con effetti collaterali tollerabili. In generale deve essere scelta la dose minima efficace.

Per i pazienti che assumevano in precedenza preparati a base di tramadolo a rilascio immediato, si dovrà calcolare per loro la dose giornaliera totale ed iniziare il trattamento con la dose a questa più vicina fra i dosaggi di Tralodie® disponibili. Si raccomanda di arrivare alla dose ottimale in modo graduale onde ridurre il rischio di insorgenza di effetti collaterali transitori.

Tralodie® non deve essere in alcun caso somministrato per periodi più lunghi dello stretto necessario (vedere anche paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Qualora, in funzione della natura e della gravità della patologia, dovesse essere necessario un uso ripetuto o prolungato si dovrà procedere ad un attento e regolare monitoraggio (con intervalli nel trattamento, dove possibile) inteso a determinare se il proseguimento del trattamento stesso sia necessario.

Il dosaggio giornaliero totale non deve superare i 400 mg, salvo che in particolari condizioni cliniche.

#### Dosaggio in specifici gruppi di pazienti :

##### Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:

la dose iniziale abituale è una capsula da 100 o 200 mg al giorno. Se questo dosaggio non dovesse alleviare il dolore, aumentarlo fino a raggiungere un effetto analgesico.

##### 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.

##### Insufficienza renale/dialisi:

Nei pazienti con insufficienza renale l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti affetti da

insufficienza renale di entità da moderata a grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Pazienti con compromissione epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. Il tramadolo è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere anche il paragrafo 4.3, Controindicazioni). L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere anche il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Bambini di età inferiore ai 12 anni: deve essere evitato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al tramadolo o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere il paragrafo 6.1, Elenco degli eccipienti).
- Intossicazione acuta da alcool, farmaci ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o farmaci psicotropi.
- Il tramadolo non deve essere somministrato ai pazienti che assumono inibitori della monoamminoossidasi (I-MAO) o ne abbiamo terminato l'assunzione da meno di due settimane (vedere il paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).
- Grave insufficienza epatica.
- Epilessia non controllata dal relativo trattamento (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
- Allattamento, se è necessario un trattamento a lungo termine (vedere il paragrafo 4.6, Gravidanza e allattamento).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Avvertenze:

- Il tramadolo non deve essere somministrato in caso di grave insufficienza respiratoria.
- Il tramadolo non deve essere somministrato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave e nei pazienti con insufficienza epatica moderata.
- Il tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti oppioidi-dipendenti; benché sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non può sopprimere i sintomi dovuti alla astinenza da morfina.
- Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti soggetti a crisi convulsive che assumevano tramadolo o altri farmaci che abbassano la soglia convulsivante, in particolare inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici ad azione centrale o anestetici locali. I pazienti epilettici in terapia o i pazienti soggetti a crisi convulsive devono essere trattati con tramadolo solo se strettamente necessario. Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti che assumevano tramadolo ai dosaggi previsti. Il rischio può aumentare se le dosi di tramadolo superano il dosaggio massimo raccomandato.
- L'uso concomitante di agonisti-antagonisti degli oppioidi (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Precauzioni d'impiego:

- Il tramadolo deve essere usato con cautela nei pazienti con dipendenza da oppiacei o nei pazienti con trauma cranico, in pazienti suscettibili alle crisi convulsive, con disturbi delle vie biliari, in stato di shock, con alterati stati di coscienza di origine non nota, con disturbi del centro respiratorio o della funzione respiratoria, o con una aumentata pressione intracranica.
- Alle dosi terapeutiche, il tramadolo può provocare sindrome da astinenza. Tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza. Nell'uso a lungo termine può svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica. Nei pazienti con una storia di abuso o dipendenza da farmaci, il farmaco deve essere somministrato per brevi periodi e sotto stretto controllo medico.

- Possono prodursi i seguenti sintomi da interruzione, simili a quelli provocati dall'astinenza da oppiacei: agitazione, ansietà, nervosismo, insonnia, ipercinesì, tremore e sintomi gastrointestinali.
- Alle dosi previste, è poco probabile che il tramadolo induca una depressione respiratoria clinicamente rilevante. Il tramadolo va tuttavia somministrato con cautela ai pazienti con depressione respiratoria in atto o ipersecrezione bronchiale o a pazienti trattati con farmaci depressori del sistema nervoso centrale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

E' controindicato l'uso concomitante con:

- Inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.
- Inibitori selettivi MAO-A: estrapolazione dagli inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.
- Inibitori selettivi MAO-B: eccitazione del sistema nervoso centrale, sintomi che evocano una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.

In caso di trattamento recente con inibitori delle MAO, occorre attendere due settimane prima di iniziare il trattamento con tramadolo (vedere il paragrafo 4.3, Controindicazioni).

Deve essere evitato l'uso concomitante con:

- Alcool: l'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericolosi la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Bisogna evitare l'assunzione concomitante di bevande alcoliche e farmaci contenenti alcool.
- Carbamazepina e altri induttori enzimatici: rischio di ridotta efficacia e di minore durata di azione a causa della diminuzione della concentrazione plasmatica di tramadolo.
- Oppioidi Agonisti - Antagonisti (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): riduzione dell'effetto analgesico a causa dell'effetto di blocco dei recettori, con il rischio di insorgenza della sindrome da astinenza.

Usi concomitanti che richiedono particolare cautela:

- 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.

- Altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), benzodiazepine e barbiturici. Maggiore rischio di depressione respiratoria, che può risultare mortale nei casi di sovradosaggio.
- Altri farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale, come altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, antipertensivi ad azione centrale, talidomide e baclofen. Questi farmaci possono provocare un aumento della depressione centrale. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli ed utilizzare macchinari.
- Quando le esigenze mediche lo richiedono, occorre procedere ad una periodica valutazione del tempo di protrombina allorché vengano somministrati, in concomitanza al tramadolo, composti a base di sostanze warfarino simili, in quanto sono stati riferiti aumenti dell'INR (International Normalised Ratio).
- Altri farmaci che notoriamente inibiscono il CYP3A4, come il ketoconazolo e l'eritromicina, potrebbero inibire il metabolismo del tramadolo (N-demetilazione), e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. L'importanza clinica di questa interazione non è stata studiata.

- 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.
- In un numero limitato di studi la somministrazione dell'antiemetico antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetron ha determinato l'aumento del fabbisogno di tramadolo in pazienti con dolore postoperatorio.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

E' preferibile evitare l'uso di Tralodie® durante il primo trimestre di gravidanza. Dal secondo trimestre può essere utilizzato solo se è necessario e con molta cautela.

Per gli esseri umani non vi sono dati sufficienti per valutare il verificarsi di malformazioni in seguito a somministrazioni di tramadolo nel primo trimestre di gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno, ma, a dosi elevate, si è evidenziata una fetotoxicità dovuta ad una materno-tossicità (vedere il paragrafo 5.3, Dati preclinici di sicurezza).

Come per gli altri analgesici oppioidi:

Durante il primo trimestre di gravidanza, l'uso cronico del tramadolo può provocare – a qualsiasi dosaggio – una sindrome da astinenza nel neonato. Alla fine della gravidanza, alti dosaggi – sia pure per trattamenti di breve durata – possono provocare una depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento:

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo assunta dalla madre viene escreto nel latte. La somministrazione in caso di necessità non presenta pericoli per il neonato. Se risulta necessaria una somministrazione ripetuta per diversi giorni, l'allattamento al seno va interrotto.

Se è necessario un trattamento a lungo termine dopo il parto, l'allattamento al seno deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.3, Controindicazioni).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tramadolo può indurre sonnolenza. Questo effetto può essere potenziato dall'alcool e da altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale. In caso di sonnolenza, il paziente non dovrà guidare, né utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati provocati dal farmaco più comunemente riportati sono nausea e vertigini, che si manifestano entrambi in più del 10% dei pazienti.

*Patologie cardiache:*

*Non comuni* (≥ 1/1000, <1/100): regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti indesiderati possono prodursi, in particolare, dopo somministrazione endovenosa e nei pazienti sottoposti ad eccessivo affaticamento fisico.

*Rari* (≥ 1/10000, <1/1000): bradicardia, aumento della pressione arteriosa.

*Patologie del sistema nervoso:*

*Molto comuni* (≥ 1/10): vertigini

*Comuni* (≥ 1/100, <1/10): cefalea, sonnolenza

*Rari* (≥ 1/10000, <1/1000): alterazioni dell'appetito, intorpidimento, tremore, depressione respiratoria, convulsioni di tipo epilettico, contrazioni involontarie dei muscoli, coordinamento anomalo, sincope.

In caso di superamento considerevole dei dosaggi raccomandati e di assunzione concomitante di altri composti che agiscono sul sistema nervoso centrale (vedere il paragrafo 4.5), può verificarsi una depressione respiratoria.

Si sono verificate convulsioni di tipo epilettico dopo somministrazione di alte dosi di tramadolo o in pazienti simultaneamente trattati con farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (vedere il paragrafo 4.4 e 4.5).

*Disturbi psichiatrici:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): allucinazioni, confusione, disturbi del sonno, ansia e incubi. In seguito a somministrazione di tramadolo possono evidenziarsi effetti avversi psichici con differenze individuali sia per intensità che per tipo (in funzione della personalità e della durata del trattamento). Questi includono alterazioni dell'umore (in genere euforia, occasionalmente disforia), alterazioni dell'attività (in genere inibizione; sporadicamente aumento) e delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio capacità decisionale, alterazioni della percezione). Può verificarsi dipendenza.

*Patologie dell'occhio:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): annebbiamento della vista.

*Patologie respiratorie, toraciche o mediastiniche:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): dispnea.

Sono stati segnalati casi di esacerbazione dell'asma, anche se non è stato stabilito un rapporto di causalità.

*Patologie gastrointestinali:*

*Molto comuni* ( $\geq 1/10$ ): nausea

*Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): emesi, stipsi, secchezza delle fauci

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ): vomito, irritazione dell'apparato digerente (senso di pressione allo stomaco, gonfiore), diarrea.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

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

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ): reazioni cutanee (come prurito, rash, orticaria)

*Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): debolezza motoria

*Patologie epatobiliari:*

Sono stati segnalati pochi casi isolati di aumento degli enzimi epatici correlati all'uso temporaneo di tramadolo in dosi terapeutiche.

*Patologie renali e urinarie:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): alterazioni urinarie (minzione difficile, disuria e ritenzione urinaria)

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

*Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): affaticamento

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibilo respiratorio, edema angioneurotico) ed anafilassi; reazioni da sindrome di astinenza, simile a quanto si verifica nell'astinenza da oppioidi, possono essere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore, sintomi gastrointestinali. Ulteriori sintomi osservati raramente a seguito della sospensione del trattamento con tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesia, tinnito e altri sintomi non usuali.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Non nota:* ipoglicemia.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come per gli altri analgesici oppioidi, i sintomi tipici del sovradosaggio sono miosi, emesi, collasso cardiovascolare, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria.

In questi casi è necessario avviare una terapia di supporto: occorre tenere libere le vie respiratorie e sostenere le funzioni cardiovascolari. In caso di depressione respiratoria per la rianimazione potrà essere utilizzato il naloxone. Le convulsioni possono essere controllate con diazepam.

Il tramadolo viene eliminato in minima quantità dal siero attraverso l'emodialisi o l'emofiltrazione. Per tale ragione, non è sufficiente effettuare unicamente una emodialisi o una emofiltrazione per il trattamento di un'intossicazione acuta da tramadolo.

L'eliminazione del farmaco non assorbito attraverso lo svuotamento gastrico è utile, in particolare quando è stata assunta una formulazione a rilascio modificato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Analgesico, codice ATC: N02AX02

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. E' un agonista puro non selettivo dei recettori oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , con una maggiore affinità per il recettore  $\mu$ . Contribuiscono ai suoi effetti analgesici anche l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio di 5-HT.

Il tramadolo ha un effetto antitussivo. Al contrario della morfina, per un ampio intervallo di dosi analgesiche, il tramadolo non provoca depressione respiratoria. Il tramadolo non influenza la motilità gastrointestinale ed i suoi effetti sul sistema cardiovascolare sono di lieve entità. La potenza del tramadolo corrisponde a 1/10 - 1/6 di quella della morfina.

L'efficacia antinocicettiva di Tralodie® è stata dimostrata in pazienti osteoartritici.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: il tramadolo viene assorbito quasi completamente quando è somministrato per via orale e la biodisponibilità è circa del 70% circa. Il tramadolo viene metabolizzato in O-demetil tramadolo, il cui effetto analgesico è stato dimostrato nei roditori. L'emivita di eliminazione del tramadolo è di circa 6 ore, ma può arrivare a 9 ore con le capsule di Tralodie®, a causa di un più lungo tempo di assorbimento.

Somministrando un'unica capsula da 200 mg di Tralodie® a un paziente a digiuno, la concentrazione plasmatica massima media ( $C_{max}$ ) raggiunta è stata di 299,59 ng.ml<sup>-1</sup> (nell'intervallo 240 – 300 ng/ml); correlato a questo un valore mediano di  $T_{max}$  di 9,59 ore (9-12 ore). Una volta regolato il dosaggio, l'efficacia analgesica del tramadolo prodotta da una capsula di Tralodie® 200 mg è completamente sovrapponibile a quella di una capsula di tramadolo da 50 mg a rilascio immediato.

In presenza di cibo, la biodisponibilità e le caratteristiche di rilascio controllato delle capsule di Tralodie® sono mantenute, senza che ci sia rapida liberazione di principio attivo.

Inoltre, uno studio allo steady-state ha mostrato che la capsula da 200 mg di Tralodie® presenta un andamento sistemico che corrisponde a quello di un prodotto ad assorbimento immediato (capsula da 50 mg a rilascio immediato). La dispersione dei valori nel gruppo dei pazienti arruolati per lo studio non è risultata superiore a quella del gruppo di riferimento.

Distribuzione: il tramadolo presenta un'alta affinità per i tessuti, con un volume apparente di distribuzione di  $203 \pm 40$  litri dopo somministrazione orale in volontari sani. Il legame alle proteine plasmatiche è limitato al 20%.

Biotrasformazione: negli esseri umani, il tramadolo viene metabolizzato principalmente attraverso reazioni di N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti della O-demetilazione con acido glucuronico. E' farmacologicamente attivo solo l'O-demetiltramadolo. Esistono considerevoli differenze quantitative interindividuali per gli altri metaboliti. Finora sono stati rilevati nelle urine undici metaboliti. Gli esperimenti su animali hanno dimostrato che l'O-demetiltramadolo è più potente della sostanza da cui deriva, di un fattore 2-4. La sua emivita  $t_{1/2\beta}$  (6 volontari sani) è stata di 7,9 ore (intervallo 5, 4-9, 6 ore) e corrisponde approssimativamente a quello del tramadolo. L'inibizione di uno

o di entrambi gli isoenzimi del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, che sono coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può influire sulla concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Le conseguenze cliniche delle interazioni di questo tipo non sono note.

Eliminazione: il tramadolo ed i suoi metaboliti vengono quasi completamente eliminati per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa corrisponde al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In presenza di ridotta funzionalità epatica e renale, l'emivita può essere leggermente prolungata. In pazienti con cirrosi epatica sono stati rilevati tempi di dimezzamento di  $13,3 \pm 4,9$  ore (tramadolo) e  $18,5 \pm 9,4$  ore (O-demetiltramadolo); in un caso estremo, di 22,3 e 36 ore, rispettivamente. In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) sono stati ottenuti valori di  $11 \pm 3,2$  ore e  $16,9 \pm 3$  ore; in un caso estremo, di 19,5 ore e 43,2 ore rispettivamente.

Linearità/non linearità: il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare nell'intervallo del dosaggio terapeutico. Uno studio di proporzionalità a dose singola ha confermato una risposta farmacocinetica lineare (in relazione al tramadolo e all'O-demetiltramadolo) dopo somministrazione delle capsule da 100 mg, 150 mg e 200 mg.

La relazione tra le concentrazioni seriche e l'effetto analgesico è dose dipendente ma varia notevolmente in casi isolati. Una concentrazione serica di 100 – 300 ng/ml è di norma efficace.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano l'assenza di particolari rischi per gli esseri umani, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, della tossicità a dosi ripetute, della genotossicità o del potenziale carcinogenico. Gli studi nei ratti e nei conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogeno. E' stata tuttavia dimostrata un'embriotossicità sotto forma di ossificazione ritardata.

Non è stato rilevato alcun effetto su fertilità, capacità riproduttiva e sviluppo della progenie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Saccarosio monostearato  
Ipromellosa  
Talco  
Polisorbato 80  
Polietilene acrilato  
Simecicone  
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula:

Indaco carminio (E132)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10, 20, 30 e 60 capsule rigide in blister (PVC/Alluminio)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Therabel GiEnne Pharma SpA  
Via Lorenteggio, 270/A  
20152 Milano  
Italia

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TRALODIE 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 10 capsule : A.I.C. N° 035986013  
TRALODIE 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 20 capsule : A.I.C. N° 035986025  
TRALODIE 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule : A.I.C. N° 035986037  
TRALODIE 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 60 capsule : A.I.C. N° 035986049

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

23 Dicembre 2004 / 11 Febbraio 2007

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tralodie® 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato.

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una capsula contiene 150 mg di tramadolo cloridrato.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida a rilascio prolungato  
Descrizione del prodotto: Capsula rigida di color turchese/bianco, contenente granuli bianchi.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del dolore da moderato a forte (si vedano gli esempi al paragrafo 5.1)

##### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Assumere le capsule di Tralodie® ogni 24 ore. Le capsule devono essere deglutite intere, senza masticarle.

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. Questo vale per tutti i farmaci antidolorifici.

Il dosaggio individuale corretto è quello che allevia il dolore per 24 ore senza effetti collaterali o con effetti collaterali tollerabili. In generale deve essere scelta la dose minima efficace.

Per i pazienti che assumevano in precedenza preparati a base di tramadolo a rilascio immediato, si dovrà calcolare per loro la dose giornaliera totale ed iniziare il trattamento con la dose a questa più vicina fra i dosaggi di Tralodie® disponibili. Si raccomanda di arrivare alla dose ottimale in modo graduale onde ridurre il rischio di insorgenza di effetti collaterali transitori.



Tralodie® non deve essere in alcun caso somministrato per periodi più lunghi dello stretto necessario (vedere anche paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Qualora, in funzione della natura e della gravità della patologia, dovesse essere necessario un uso ripetuto o prolungato si dovrà procedere ad un attento e regolare monitoraggio (con intervalli nel trattamento, dove possibile) inteso a determinare se il proseguimento del trattamento stesso sia necessario.

Il dosaggio giornaliero totale non deve superare i 400 mg, salvo che in particolari condizioni cliniche.

Dosaggio in specifici gruppi di pazienti :

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:

la dose iniziale abituale è una capsula da 100 o 200 mg al giorno. Se questo dosaggio non dovesse alleviare il dolore, aumentarlo fino a raggiungere un effetto analgesico.

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.

Insufficienza renale/dialisi:

Nei pazienti con insufficienza renale l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti affetti da insufficienza renale di entità da moderata a grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Pazienti con compromissione epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. Il tramadolo è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere anche il paragrafo 4.3, Controindicazioni). L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere anche il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Bambini di età inferiore ai 12 anni: deve essere evitato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al tramadolo o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere il paragrafo 6.1, Elenco degli eccipienti).
- Intossicazione acuta da alcool, farmaci ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o farmaci psicotropi.
- Il tramadolo non deve essere somministrato ai pazienti che assumono inibitori della monoamminoossidasi (I-MAO) o ne abbiano terminato l'assunzione da meno di due settimane (vedere il paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).
- Grave insufficienza epatica.
- Epilessia non controllata dal relativo trattamento (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
- Allattamento, se è necessario un trattamento a lungo termine (vedere il paragrafo 4.6, Gravidanza e allattamento).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Avvertenze:

- Il tramadolo non deve essere somministrato in caso di grave insufficienza respiratoria.
- Il tramadolo non deve essere somministrato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave e nei pazienti con insufficienza epatica moderata.

- Il tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti oppioidi-dipendenti; benché sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non può sopprimere i sintomi dovuti alla astinenza da morfina.
- Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti soggetti a crisi convulsive che assumevano tramadolo o altri farmaci che abbassano la soglia convulsivante, in particolare inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici ad azione centrale o anestetici locali. I pazienti epilettici in terapia o i pazienti soggetti a crisi convulsive devono essere trattati con tramadolo solo se strettamente necessario. Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti che assumevano tramadolo ai dosaggi previsti. Il rischio può aumentare se le dosi di tramadolo superano il dosaggio massimo raccomandato.
- L'uso concomitante di agonisti-antagonisti degli oppioidi (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

#### Precauzioni d'impiego:

- Il tramadolo deve essere usato con cautela nei pazienti con dipendenza da oppiacei o nei pazienti con trauma cranico, in pazienti suscettibili alle crisi convulsive, con disturbi delle vie biliari, in stato di shock, con alterati stati di coscienza di origine non nota, con disturbi del centro respiratorio o della funzione respiratoria, o con una aumentata pressione intracranica.
- Alle dosi terapeutiche, il tramadolo può provocare sindrome da astinenza. Tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza. Nell'uso a lungo termine può svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica. Nei pazienti con una storia di abuso o dipendenza da farmaci, il farmaco deve essere somministrato per brevi periodi e sotto stretto controllo medico.
- Possono prodursi i seguenti sintomi da interruzione, simili a quelli provocati dall'astinenza da oppiacei: agitazione, ansietà, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.
- Alle dosi previste, è poco probabile che il tramadolo induca una depressione respiratoria clinicamente rilevante. Il tramadolo va tuttavia somministrato con cautela ai pazienti con depressione respiratoria in atto o ipersecrezione bronchiale o a pazienti trattati con farmaci depressori del sistema nervoso centrale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

E' controindicato l'uso concomitante con:

- Inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.
- Inibitori selettivi MAO-A: estrapolazione dagli inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.
- Inibitori selettivi MAO-B: eccitazione del sistema nervoso centrale, sintomi che evocano una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.

In caso di trattamento recente con inibitori delle MAO, occorre attendere due settimane prima di iniziare il trattamento con tramadolo (vedere il paragrafo 4.3, Controindicazioni).

Deve essere evitato l'uso concomitante con:

- Alcool: l'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericolosi la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Bisogna evitare l'assunzione concomitante di bevande alcoliche e farmaci contenenti alcool.
- Carbamazepina e altri induttori enzimatici: rischio di ridotta efficacia e di minore durata di azione a causa della diminuzione della concentrazione plasmatica di tramadolo.
- Oppioidi Agonisti - Antagonisti (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): riduzione dell'effetto analgesico a causa dell'effetto di blocco dei recettori, con il rischio di insorgenza della sindrome da astinenza.

Usi concomitanti che richiedono particolare cautela:

- 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.

- Altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), benzodiazepine e barbiturici. Maggiore rischio di depressione respiratoria, che può risultare mortale nei casi di sovradosaggio.
- Altri farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale, come altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, antipertensivi ad azione centrale, talidomide e baclofen. Questi farmaci possono provocare un aumento della depressione centrale. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli ed utilizzare macchinari.
- Quando le esigenze mediche lo richiedono, occorre procedere ad una periodica valutazione del tempo di protrombina allorché vengano somministrati, in concomitanza al tramadolo, composti a base di sostanze warfarino simili, in quanto sono stati riferiti aumenti dell'INR (International Normalised Ratio).
- Altri farmaci che notoriamente inibiscono il CYP3A4, come il ketoconazolo e l'eritromicina, potrebbero inibire il metabolismo del tramadolo (N-demetilazione), e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. L'importanza clinica di questa interazione non è stata studiata.
- 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.
- In un numero limitato di studi la somministrazione dell'antiemetico antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetron ha determinato l'aumento del fabbisogno di tramadolo in pazienti con dolore postoperatorio.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

E' preferibile evitare l'uso di Tralodie® durante il primo trimestre di gravidanza. Dal secondo trimestre può essere utilizzato solo se è necessario e con molta cautela.

Per gli esseri umani non vi sono dati sufficienti per valutare il verificarsi di malformazioni in seguito a somministrazioni di tramadolo nel primo trimestre di gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno, ma, a dosi elevate, si è evidenziata una fetto-tossicità dovuta ad una materno-tossicità (vedere il paragrafo 5.3, Dati preclinici di sicurezza).

Come per gli altri analgesici oppioidi:

Durante il primo trimestre di gravidanza, l'uso cronico del tramadolo può provocare – a qualsiasi dosaggio – una sindrome da astinenza nel neonato. Alla fine della gravidanza, alti dosaggi – sia pure per trattamenti di breve durata – possono provocare una depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento:

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo assunta dalla madre viene escreto nel latte. La somministrazione in caso di necessità non presenta pericoli per il neonato. Se risulta necessaria una somministrazione ripetuta per diversi giorni, l'allattamento al seno va interrotto.

Se è necessario un trattamento a lungo termine dopo il parto, l'allattamento al seno deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.3, Controindicazioni).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tramadolo può indurre sonnolenza. Questo effetto può essere potenziato dall'alcool e da altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale. In caso di sonnolenza, il paziente non dovrà guidare, né utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati provocati dal farmaco più comunemente riportati sono nausea e vertigini, che si manifestano entrambi in più del 10% dei pazienti.

##### *Patologie cardiache:*

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ): regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti indesiderati possono prodursi, in particolare, dopo somministrazione endovenosa e nei pazienti sottoposti ad eccessivo affaticamento fisico.

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): bradicardia, aumento della pressione arteriosa.

##### *Patologie del sistema nervoso:*

*Molto comuni* ( $\geq 1/10$ ): vertigini

*Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): cefalea, sonnolenza

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): alterazioni dell'appetito, intorpidimento, tremore, depressione respiratoria, convulsioni di tipo epilettico, contrazioni involontarie dei muscoli, coordinamento anomalo, sincope.

In caso di superamento considerevole dei dosaggi raccomandati e di assunzione concomitante di altri composti che agiscono sul sistema nervoso centrale (vedere il paragrafo 4.5), può verificarsi una depressione respiratoria.

Si sono verificate convulsioni di tipo epilettico dopo somministrazione di alte dosi di tramadolo o in pazienti simultaneamente trattati con farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (vedere il paragrafo 4.4 e 4.5).

##### *Disturbi psichiatrici:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): allucinazioni, confusione, disturbi del sonno, ansia e incubi. In seguito a somministrazione di tramadolo possono evidenziarsi effetti avversi psichici con differenze individuali sia per intensità che per tipo (in funzione della personalità e della durata del trattamento). Questi includono alterazioni dell'umore (in genere euforia, occasionalmente disforia), alterazioni dell'attività (in genere inibizione; sporadicamente aumento) e delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio capacità decisionale, alterazioni della percezione). Può verificarsi dipendenza.

##### *Patologie dell'occhio:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): annebbiamento della vista.

##### *Patologie respiratorie, toraciche o mediastiniche:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): dispnea.

Sono stati segnalati casi di esacerbazione dell'asma, anche se non è stato stabilito un rapporto di causalità.

##### *Patologie gastrointestinali:*

*Molto comuni* ( $\geq 1/10$ ): nausea

*Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): emesi, stipsi, secchezza delle fauci

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ): vomito, irritazione dell'apparato digerente (senso di pressione allo stomaco, gonfiore), diarrea.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

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

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ): reazioni cutanee (come prurito, rash, orticaria)

##### *Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): debolezza motoria

##### *Patologie epatobiliari:*

Sono stati segnalati pochi casi isolati di aumento degli enzimi epatici correlati all'uso temporaneo di tramadolo in dosi terapeutiche.

*Patologie renali e urinarie:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): alterazioni urinarie (minzione difficile, disuria e ritenzione urinaria)

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

*Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): affaticamento

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibilo respiratorio, edema angioneurotico) ed anafilassi; reazioni da sindrome di astinenza, simile a quanto si verifica nell'astinenza da oppioidi, possono essere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore, sintomi gastrointestinali. Ulteriori sintomi osservati raramente a seguito della sospensione del trattamento con tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesia, tinnito e altri sintomi non usuali.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Non nota:* ipoglicemia.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come per gli altri analgesici oppioidi, i sintomi tipici del sovradosaggio sono miosi, emesi, collasso cardiovascolare, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria.

In questi casi è necessario avviare una terapia di supporto: occorre tenere libere le vie respiratorie e sostenere le funzioni cardiovascolari. In caso di depressione respiratoria per la rianimazione potrà essere utilizzato il naloxone. Le convulsioni possono essere controllate con diazepam.

Il tramadolo viene eliminato in minima quantità dal siero attraverso l'emodialisi o l'emofiltrazione.

Per tale ragione, non è sufficiente effettuare unicamente una emodialisi o una emofiltrazione per il trattamento di un'intossicazione acuta da tramadolo.

L'eliminazione del farmaco non assorbito attraverso lo svuotamento gastrico è utile, in particolare quando è stata assunta una formulazione a rilascio modificato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Analgesico, codice ATC: N02AX02

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , con una maggiore affinità per il recettore  $\mu$ . Contribuiscono ai suoi effetti analgesici anche l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio di 5-HT.

Il tramadolo ha un effetto antitussivo. Al contrario della morfina, per un ampio intervallo di dosi analgesiche, il tramadolo non provoca depressione respiratoria. Il tramadolo non influenza la motilità gastrointestinale ed i suoi effetti sul sistema cardiovascolare sono di lieve entità. La potenza del tramadolo corrisponde a 1/10 - 1/6 di quella della morfina.

L'efficacia antinocicettiva di Tralodie® è stata dimostrata in pazienti osteoartritici.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento: il tramadolo viene assorbito quasi completamente quando è somministrato per via orale e la biodisponibilità è circa del 70% circa. Il tramadolo viene metabolizzato in O-demetil tramadolo, il cui effetto analgesico è stato dimostrato nei roditori. L'emivita di eliminazione del tramadolo è di circa 6 ore, ma può arrivare a 9 ore con le capsule di Tralodie®, a causa di un più lungo tempo di assorbimento.

Somministrando un'unica capsula da 200 mg di Tralodie® a un paziente a digiuno, la concentrazione plasmatica massima media ( $C_{max}$ ) raggiunta è stata di 299,59 ng.ml<sup>-1</sup> (nell'intervallo 240 – 300 ng/ml); correlato a questo un valore mediano di  $T_{max}$  di 9,59 ore (9-12 ore). Una volta regolato il dosaggio, l'efficacia analgesica del tramadolo prodotta da una capsula di Tralodie® 200 mg è completamente sovrapponibile a quella di una capsula di tramadolo da 50 mg a rilascio immediato.

In presenza di cibo, la biodisponibilità e le caratteristiche di rilascio controllato delle capsule di Tralodie® sono mantenute, senza che ci sia rapida liberazione di principio attivo.

Inoltre, uno studio allo steady-state ha mostrato che la capsula da 200 mg di Tralodie® presenta un andamento sistemico che corrisponde a quello di un prodotto ad assorbimento immediato (capsula da 50 mg a rilascio immediato). La dispersione dei valori nel gruppo dei pazienti arruolati per lo studio non è risultata superiore a quella del gruppo di riferimento.

Distribuzione: il tramadolo presenta un'alta affinità per i tessuti, con un volume apparente di distribuzione di  $203 \pm 40$  litri dopo somministrazione orale in volontari sani. Il legame alle proteine plasmatiche è limitato al 20%.

Biotrasformazione: negli esseri umani, il tramadolo viene metabolizzato principalmente attraverso reazioni di N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti della O-demetilazione con acido glucuronico. E' farmacologicamente attivo solo l'O-demetiltramadolo. Esistono considerevoli differenze quantitative interindividuali per gli altri metaboliti. Finora sono stati rilevati nelle urine undici metaboliti. Gli esperimenti su animali hanno dimostrato che l'O-demetiltramadolo è più potente della sostanza da cui deriva, di un fattore 2-4. La sua emivita  $t_{1/2\beta}$  (6 volontari sani) è stata di 7,9 ore (intervallo 5, 4-9, 6 ore) e corrisponde approssimativamente a quello del tramadolo. L'inibizione di uno o di entrambi gli isoenzimi del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, che sono coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può influire sulla concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Le conseguenze cliniche delle interazioni di questo tipo non sono note.

Eliminazione: il tramadolo ed i suoi metaboliti vengono quasi completamente eliminati per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa corrisponde al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In presenza di ridotta funzionalità epatica e renale, l'emivita può essere leggermente prolungata. In pazienti con cirrosi epatica sono stati rilevati tempi di dimezzamento di  $13,3 \pm 4,9$  ore (tramadolo) e  $18,5 \pm 9,4$  ore (O-demetiltramadolo); in un caso estremo, di 22,3 e 36 ore, rispettivamente. In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) sono stati ottenuti valori di  $11 \pm 3,2$  ore e  $16,9 \pm 3$  ore; in un caso estremo, di 19,5 ore e 43,2 ore rispettivamente.

Linearità/non linearità: il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare nell'intervallo del dosaggio terapeutico. Uno studio di proporzionalità a dose singola ha confermato una risposta farmacocinetica lineare (in relazione al tramadolo e all'O-demetiltramadolo) dopo somministrazione delle capsule da 100 mg, 150 mg e 200 mg.

La relazione tra le concentrazioni seriche e l'effetto analgesico è dose dipendente ma varia notevolmente in casi isolati. Una concentrazione serica di 100 – 300 ng/ml è di norma efficace.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano l'assenza di particolari rischi per gli esseri umani, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, della tossicità a dosi ripetute, della genotossicità o del potenziale carcinogenico. Gli studi nei ratti e nei conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogeno. E' stata tuttavia dimostrata un'embriotossicità sotto forma di ossificazione ritardata.

Non è stato rilevato alcun effetto su fertilità, capacità riproduttiva e sviluppo della progenie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina

Saccarosio monostearato

Ipromellosa  
Talco  
Polisorbato 80  
Polietilene acrilato  
Simeticone  
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula:  
Indaco carminio (E132)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10, 20, 30 e 60 capsule rigide in blister (PVC/Alluminio)  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Therabel GiEnne Pharma SpA  
Via Lorenteggio, 270/A  
20152 Milano  
Italia

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TRALODIE 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 10 capsule : A.I.C. N° 035986052  
TRALODIE 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 20 capsule : A.I.C. N° 035986064  
TRALODIE 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule : A.I.C. N° 035986076  
TRALODIE 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 60 capsule : A.I.C. N° 035986088

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

23 Dicembre 2004 / 11 Febbraio 2007

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tralodie® 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato.

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una capsula contiene 200 mg di tramadolo cloridrato.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida a rilascio prolungato

Descrizione del prodotto: Capsula rigida di color turchese/trasparente, contenente granuli bianchi.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Tattamento del dolore da moderato a forte (si vedano gli esempi al paragrafo 5.1)

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Assumere le capsule di Tralodie® ogni 24 ore. Le capsule devono essere deglutite intere, senza masticarle.

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. Questo vale per tutti i farmaci antidolorifici.

Il dosaggio individuale corretto è quello che allevia il dolore per 24 ore senza effetti collaterali o con effetti collaterali tollerabili. In generale deve essere scelta la dose minima efficace.

Per i pazienti che assumevano in precedenza preparati a base di tramadolo a rilascio immediato, si dovrà calcolare per loro la dose giornaliera totale ed iniziare il trattamento con la dose a questa più vicina fra i dosaggi di Tralodie® disponibili. Si raccomanda di arrivare alla dose ottimale in modo graduale onde ridurre il rischio di insorgenza di effetti collaterali transitori.

Tralodie® non deve essere in alcun caso somministrato per periodi più lunghi dello stretto necessario (vedere anche paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Qualora, in funzione della natura e della gravità della patologia, dovesse essere necessario un uso ripetuto o prolungato si dovrà procedere ad un attento e regolare monitoraggio (con intervalli nel trattamento, dove possibile) inteso a determinare se il proseguimento del trattamento stesso sia necessario.

Il dosaggio giornaliero totale non deve superare i 400 mg, salvo che in particolari condizioni cliniche.

#### Dosaggio in specifici gruppi di pazienti :

##### Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:

la dose iniziale abituale è una capsula da 100 o 200 mg al giorno. Se questo dosaggio non dovesse alleviare il dolore, aumentarlo fino a raggiungere un effetto analgesico.

##### 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.

##### Insufficienza renale/dialisi:

Nei pazienti con insufficienza renale l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti affetti da



insufficienza renale di entità da moderata a grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Pazienti con compromissione epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente. Il tramadolo è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere anche il paragrafo 4.3, Controindicazioni). L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere anche il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Bambini di età inferiore ai 12 anni: deve essere evitato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al tramadolo o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere il paragrafo 6.1, Elenco degli eccipienti).
- Intossicazione acuta da alcool, farmaci ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o farmaci psicotropi.
- Il tramadolo non deve essere somministrato ai pazienti che assumono inibitori della monoamminoossidasi (I-MAO) o ne abbiamo terminato l'assunzione da meno di due settimane (vedere il paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).
- Grave insufficienza epatica.
- Epilessia non controllata dal relativo trattamento (vedere il paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
- Allattamento, se è necessario un trattamento a lungo termine (vedere il paragrafo 4.6, Gravidanza e allattamento).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Avvertenze:

- Il tramadolo non deve essere somministrato in caso di grave insufficienza respiratoria.
- Il tramadolo non deve essere somministrato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave e nei pazienti con insufficienza epatica moderata.
- Il tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti oppioidi-dipendenti; benché sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non può sopprimere i sintomi dovuti alla astinenza da morfina.
- Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti soggetti a crisi convulsive che assumevano tramadolo o altri farmaci che abbassano la soglia convulsivante, in particolare inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici ad azione centrale o anestetici locali. I pazienti epilettici in terapia o i pazienti soggetti a crisi convulsive devono essere trattati con tramadolo solo se strettamente necessario. Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti che assumevano tramadolo ai dosaggi previsti. Il rischio può aumentare se le dosi di tramadolo superano il dosaggio massimo raccomandato.
- L'uso concomitante di agonisti-antagonisti degli oppioidi (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Precauzioni d'impiego:

- Il tramadolo deve essere usato con cautela nei pazienti con dipendenza da oppiacei o nei pazienti con trauma cranico, in pazienti suscettibili alle crisi convulsive, con disturbi delle vie biliari, in stato di shock, con alterati stati di coscienza di origine non nota, con disturbi del centro respiratorio o della funzione respiratoria, o con una aumentata pressione intracranica.
- Alle dosi terapeutiche, il tramadolo può provocare sindrome da astinenza. Tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza. Nell'uso a lungo termine può svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica. Nei pazienti con una storia di abuso o dipendenza da farmaci, il farmaco deve essere somministrato per brevi periodi e sotto stretto controllo medico.

- Possono prodursi i seguenti sintomi da interruzione, simili a quelli provocati dall'astinenza da oppiacei: agitazione, ansietà, nervosismo, insonnia, ipercinesì, tremore e sintomi gastrointestinali.
- Alle dosi previste, è poco probabile che il tramadolo induca una depressione respiratoria clinicamente rilevante. Il tramadolo va tuttavia somministrato con cautela ai pazienti con depressione respiratoria in atto o ipersecrezione bronchiale o a pazienti trattati con farmaci depressori del sistema nervoso centrale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

E' controindicato l'uso concomitante con:

- Inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.
- Inibitori selettivi MAO-A: estrapolazione dagli inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.
- Inibitori selettivi MAO-B: eccitazione del sistema nervoso centrale, sintomi che evocano una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma.

In caso di trattamento recente con inibitori delle MAO, occorre attendere due settimane prima di iniziare il trattamento con tramadolo (vedere il paragrafo 4.3, Controindicazioni).

Deve essere evitato l'uso concomitante con:

- Alcool: l'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericolosi la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Bisogna evitare l'assunzione concomitante di bevande alcoliche e farmaci contenenti alcool.
- Carbamazepina e altri induttori enzimatici: rischio di ridotta efficacia e di minore durata di azione a causa della diminuzione della concentrazione plasmatica di tramadolo.
- Oppioidi Agonisti - Antagonisti (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): riduzione dell'effetto analgesico a causa dell'effetto di blocco dei recettori, con il rischio di insorgenza della sindrome da astinenza.

Usi concomitanti che richiedono particolare cautela:

- 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.

- Altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), benzodiazepine e barbiturici. Maggiore rischio di depressione respiratoria, che può risultare mortale nei casi di sovradosaggio.
- Altri farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale, come altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, antipertensivi ad azione centrale, talidomide e baclofen. Questi farmaci possono provocare un aumento della depressione centrale. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli ed utilizzare macchinari.
- Quando le esigenze mediche lo richiedono, occorre procedere ad una periodica valutazione del tempo di protrombina allorché vengano somministrati, in concomitanza al tramadolo, composti a base di sostanze warfarino simili, in quanto sono stati riferiti aumenti dell'INR (International Normalised Ratio).
- Altri farmaci che notoriamente inibiscono il CYP3A4, come il ketoconazolo e l'eritromicina, potrebbero inibire il metabolismo del tramadolo (N-demetilazione), e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. L'importanza clinica di questa interazione non è stata studiata.

- 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.
- In un numero limitato di studi la somministrazione dell'antiemetico antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetron ha determinato l'aumento del fabbisogno di tramadolo in pazienti con dolore postoperatorio.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

E' preferibile evitare l'uso di Tralodie® durante il primo trimestre di gravidanza. Dal secondo trimestre può essere utilizzato solo se è necessario e con molta cautela.

Per gli esseri umani non vi sono dati sufficienti per valutare il verificarsi di malformazioni in seguito a somministrazioni di tramadolo nel primo trimestre di gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno, ma, a dosi elevate, si è evidenziata una fetotoxicità dovuta ad una materno-tossicità (vedere il paragrafo 5.3, Dati preclinici di sicurezza).

Come per gli altri analgesici oppioidi:

Durante il primo trimestre di gravidanza, l'uso cronico del tramadolo può provocare – a qualsiasi dosaggio – una sindrome da astinenza nel neonato. Alla fine della gravidanza, alti dosaggi – sia pure per trattamenti di breve durata – possono provocare una depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento:

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo assunta dalla madre viene escreto nel latte. La somministrazione in caso di necessità non presenta pericoli per il neonato. Se risulta necessaria una somministrazione ripetuta per diversi giorni, l'allattamento al seno va interrotto.

Se è necessario un trattamento a lungo termine dopo il parto, l'allattamento al seno deve essere evitato (vedere il paragrafo 4.3, Controindicazioni).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tramadolo può indurre sonnolenza. Questo effetto può essere potenziato dall'alcool e da altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale. In caso di sonnolenza, il paziente non dovrà guidare, né utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati provocati dal farmaco più comunemente riportati sono nausea e vertigini, che si manifestano entrambi in più del 10% dei pazienti.

*Patologie cardiache:*

*Non comuni* (≥ 1/1000, <1/100): regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti indesiderati possono prodursi, in particolare, dopo somministrazione endovenosa e nei pazienti sottoposti ad eccessivo affaticamento fisico.

*Rari* (≥ 1/10000, <1/1000): bradicardia, aumento della pressione arteriosa.

*Patologie del sistema nervoso:*

*Molto comuni* (≥ 1/10): vertigini

*Comuni* (≥ 1/100, <1/10): cefalea, sonnolenza

*Rari* (≥ 1/10000, <1/1000): alterazioni dell'appetito, intorpidimento, tremore, depressione respiratoria, convulsioni di tipo epilettico, contrazioni involontarie dei muscoli, coordinamento anomalo, sincope.

In caso di superamento considerevole dei dosaggi raccomandati e di assunzione concomitante di altri composti che agiscono sul sistema nervoso centrale (vedere il paragrafo 4.5), può verificarsi una depressione respiratoria.

Si sono verificate convulsioni di tipo epilettico dopo somministrazione di alte dosi di tramadolo o in pazienti simultaneamente trattati con farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (vedere il paragrafo 4.4 e 4.5).

*Disturbi psichiatrici:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): allucinazioni, confusione, disturbi del sonno, ansia e incubi. In seguito a somministrazione di tramadolo possono evidenziarsi effetti avversi psichici con differenze individuali sia per intensità che per tipo (in funzione della personalità e della durata del trattamento). Questi includono alterazioni dell'umore (in genere euforia, occasionalmente disforia), alterazioni dell'attività (in genere inibizione; sporadicamente aumento) e delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio capacità decisionale, alterazioni della percezione). Può verificarsi dipendenza.

*Patologie dell'occhio:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): annebbiamento della vista.

*Patologie respiratorie, toraciche o mediastiniche:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): dispnea.

Sono stati segnalati casi di esacerbazione dell'asma, anche se non è stato stabilito un rapporto di causalità.

*Patologie gastrointestinali:*

*Molto comuni* ( $\geq 1/10$ ): nausea

*Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): emesi, stipsi, secchezza delle fauci

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ): vomito, irritazione dell'apparato digerente (senso di pressione allo stomaco, gonfiore), diarrea.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

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

*Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ): reazioni cutanee (come prurito, rash, orticaria)

*Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): debolezza motoria

*Patologie epatobiliari:*

Sono stati segnalati pochi casi isolati di aumento degli enzimi epatici correlati all'uso temporaneo di tramadolo in dosi terapeutiche.

*Patologie renali e urinarie:*

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): alterazioni urinarie (minzione difficile, disuria e ritenzione urinaria)

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

*Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): affaticamento

*Rari* ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ): reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibilo respiratorio, edema angioneurotico) ed anafilassi; reazioni da sindrome di astinenza, simile a quanto si verifica nell'astinenza da oppioidi, possono essere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore, sintomi gastrointestinali. Ulteriori sintomi osservati raramente a seguito della sospensione del trattamento con tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesia, tinnito e altri sintomi non usuali.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Non nota:* ipoglicemia.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come per gli altri analgesici oppioidi, i sintomi tipici del sovradosaggio sono miosi, emesi, collasso cardiovascolare, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria.

In questi casi è necessario avviare una terapia di supporto: occorre tenere libere le vie respiratorie e sostenere le funzioni cardiovascolari. In caso di depressione respiratoria per la rianimazione potrà essere utilizzato il naloxone. Le convulsioni possono essere controllate con diazepam.

Il tramadolo viene eliminato in minima quantità dal siero attraverso l'emodialisi o l'emofiltrazione. Per tale ragione, non è sufficiente effettuare unicamente una emodialisi o una emofiltrazione per il trattamento di un'intossicazione acuta da tramadolo.

L'eliminazione del farmaco non assorbito attraverso lo svuotamento gastrico è utile, in particolare quando è stata assunta una formulazione a rilascio modificato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Analgesico, codice ATC: N02AX02

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , con una maggiore affinità per il recettore  $\mu$ . Contribuiscono ai suoi effetti analgesici anche l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio di 5-HT.

Il tramadolo ha un effetto antitussivo. Al contrario della morfina, per un ampio intervallo di dosi analgesiche, il tramadolo non provoca depressione respiratoria. Il tramadolo non influenza la motilità gastrointestinale ed i suoi effetti sul sistema cardiovascolare sono di lieve entità. La potenza del tramadolo corrisponde a 1/10 - 1/6 di quella della morfina.

L'efficacia antinocicettiva di Tralodie® è stata dimostrata in pazienti osteoartritici.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: il tramadolo viene assorbito quasi completamente quando è somministrato per via orale e la biodisponibilità è circa del 70% circa. Il tramadolo viene metabolizzato in O-demetil tramadolo, il cui effetto analgesico è stato dimostrato nei roditori. L'emivita di eliminazione del tramadolo è di circa 6 ore, ma può arrivare a 9 ore con le capsule di Tralodie®, a causa di un più lungo tempo di assorbimento.

Somministrando un'unica capsula da 200 mg di Tralodie® a un paziente a digiuno, la concentrazione plasmatica massima media ( $C_{max}$ ) raggiunta è stata di 299,59 ng.ml<sup>-1</sup> (nell'intervallo 240 – 300 ng/ml); correlato a questo un valore mediano di  $T_{max}$  di 9,59 ore (9-12 ore). Una volta regolato il dosaggio, l'efficacia analgesica del tramadolo prodotta da una capsula di Tralodie® 200 mg è completamente sovrapponibile a quella di una capsula di tramadolo da 50 mg a rilascio immediato.

In presenza di cibo, la biodisponibilità e le caratteristiche di rilascio controllato delle capsule di Tralodie® sono mantenute, senza che ci sia rapida liberazione di principio attivo.

Inoltre, uno studio allo steady-state ha mostrato che la capsula da 200 mg di Tralodie® presenta un andamento sistemico che corrisponde a quello di un prodotto ad assorbimento immediato (capsula da 50 mg a rilascio immediato). La dispersione dei valori nel gruppo dei pazienti arruolati per lo studio non è risultata superiore a quella del gruppo di riferimento.

Distribuzione: il tramadolo presenta un'alta affinità per i tessuti, con un volume apparente di distribuzione di 203 ± 40 litri dopo somministrazione orale in volontari sani. Il legame alle proteine plasmatiche è limitato al 20%.

Biotrasformazione: negli esseri umani, il tramadolo viene metabolizzato principalmente attraverso reazioni di N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti della O-demetilazione con acido glucuronico. È farmacologicamente attivo solo l'O-demetiltramadolo. Esistono considerevoli differenze quantitative interindividuali per gli altri metaboliti. Finora sono stati rilevati nelle urine undici metaboliti. Gli esperimenti su animali hanno dimostrato che l'O-demetiltramadolo è più potente della sostanza da cui deriva, di un fattore 2-4. La sua emivita  $t_{1/2\beta}$  (6 volontari sani) è stata di 7,9 ore (intervallo 5, 4-9, 6 ore) e corrisponde approssimativamente a quello del tramadolo. L'inibizione di uno

o di entrambi gli isoenzimi del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, che sono coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può influire sulla concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Le conseguenze cliniche delle interazioni di questo tipo non sono note.

Eliminazione: il tramadolo ed i suoi metaboliti vengono quasi completamente eliminati per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa corrisponde al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In presenza di ridotta funzionalità epatica e renale, l'emivita può essere leggermente prolungata. In pazienti con cirrosi epatica sono stati rilevati tempi di dimezzamento di  $13,3 \pm 4,9$  ore (tramadolo) e  $18,5 \pm 9,4$  ore (O-demetiltramadolo); in un caso estremo, di 22,3 e 36 ore, rispettivamente. In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) sono stati ottenuti valori di  $11 \pm 3,2$  ore e  $16,9 \pm 3$  ore; in un caso estremo, di 19,5 ore e 43,2 ore rispettivamente.

Linearità/non linearità: il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare nell'intervallo del dosaggio terapeutico. Uno studio di proporzionalità a dose singola ha confermato una risposta farmacocinetica lineare (in relazione al tramadolo e all'O-demetiltramadolo) dopo somministrazione delle capsule da 100 mg, 150 mg e 200 mg.

La relazione tra le concentrazioni seriche e l'effetto analgesico è dose dipendente ma varia notevolmente in casi isolati. Una concentrazione serica di 100 – 300 ng/ml è di norma efficace.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano l'assenza di particolari rischi per gli esseri umani, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, della tossicità a dosi ripetute, della genotossicità o del potenziale carcinogenico. Gli studi nei ratti e nei conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogeno. E' stata tuttavia dimostrata un'embriotossicità sotto forma di ossificazione ritardata.

Non è stato rilevato alcun effetto su fertilità, capacità riproduttiva e sviluppo della progenie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Saccarosio monostearato  
Ipromellosa  
Talco  
Polisorbato 80  
Polietilene acrilato  
Simecicone  
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula:

Indaco carminio (E132)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10, 20, 30 e 60 capsule rigide in blister (PVC/Alluminio)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Therabel GiEnne Pharma SpA  
Via Lorenteggio, 270/A  
20152 Milano  
Italia

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TRALODIE 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 10 capsule : A.I.C. N° 035986090  
TRALODIE 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 20 capsule : A.I.C. N° 035986102  
TRALODIE 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule : A.I.C. N° 035986114  
TRALODIE 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 60 capsule : A.I.C. N° 035986126

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

23 Dicembre 2004 / 11 Febbraio 2007

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**