

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tramadolo e paracetamolo Sandoz, 37,5 mg/325 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 37,5 mg di tramadolo cloridrato e 325 mg di paracetamolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, allungate, con linea di incisione. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tramadolo e paracetamolo Sandoz è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da moderato a severo.

L'uso di Tramadolo e paracetamolo Sandoz deve essere limitato a quei pazienti nei quali, per il trattamento del dolore da moderato a severo, è considerato necessario l'utilizzo della combinazione a base di tramadolo e paracetamolo (vedere anche il paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 01/04/2020

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

Posologia:

ADULTI E ADOLESCENTI (di età superiore a 12 anni):

L'uso di Tramadolo e paracetamolo Sandoz deve essere limitato a quei pazienti nei quali, per il trattamento del dolore da moderato a severo, è considerato necessario l'utilizzo della combinazione a base di tramadolo e paracetamolo.

La dose deve essere adattata in funzione dell'intensità del dolore e della sensibilità del singolo paziente. In generale, per l'analgesia deve essere utilizzata la dose minima efficace.

La dose iniziale raccomandata è di due compresse di Tramadolo e paracetamolo Sandoz 37,5 mg/325 mg. Se necessario, possono essere assunte dosi supplementari, senza tuttavia superare le 8 compresse al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadolo e 2600 mg di paracetamolo).

L'intervallo di tempo fra le somministrazioni non deve essere inferiore a 6 ore.

In nessuna caso Tramadolo e paracetamolo Sandoz deve essere somministrato per un periodo di tempo superiore a quello strettamente necessario (vedere il paragrafo 4.4). Se, a causa della natura e della gravità della malattia, risultasse necessario un uso ripetuto o un trattamento a lungo termine con Tramadolo e paracetamolo Sandoz, dovrà essere effettuato un regolare e scrupoloso monitoraggio (con interruzioni del trattamento, quando possibile), al fine di valutare la necessità di continuazione del trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tramadolo e paracetamolo non è stata stabilita nei bambini di età inferiore a 12 anni. Il trattamento in questa popolazione, pertanto, va evitato.

Popolazione anziana

In genere, nei pazienti fino a 75 anni senza insufficienza epatica o renale clinicamente manifeste, non è necessario alcun adeguamento della dose. Nei pazienti di età superiore a 75 anni, l'eliminazione del medicinale potrebbe risultare prolungata. Pertanto, se necessario, l'intervallo di dosaggio deve essere prolungato, in funzione delle caratteristiche del paziente.

Insufficienza renale/dialisi

A causa della presenza di tramadolo, l'uso di Tramadolo e paracetamolo Sandoz va evitato nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <10 ml/min). In caso di moderata insufficienza renale (clearance della creatinina nell'intervallo 10-30 ml/min), gli intervalli di dosaggio dovranno essere prolungati a 12 ore.

Poiché tramadolo viene eliminato solo molto lentamente attraverso l'emodialisi o l'emofiltrazione, per mantenere l'analgesia, la somministrazione del prodotto dopo la dialisi non è generalmente necessaria.

Compromissione epatica

Nei pazienti affetti da grave compromissione epatica, Tramadolo e paracetamolo Sandoz non deve essere utilizzato (vedere il paragrafo 4.3). Nei casi moderati, deve essere attentamente considerata la possibilità di prolungare l'intervallo di dosaggio (vedere il paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione:

Uso orale.

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, e devono essere deglutite con una quantità sufficiente di liquido.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o farmaci psicotropi;
- Tramadolo e paracetamolo Sandoz non deve essere somministrato ai pazienti in trattamento con inibitori della monoamino ossidasi o entro due settimane dall'interruzione della loro somministrazione (vedere il paragrafo 4.5);
- grave compromissione epatica
- epilessia non controllata da terapia (vedere il paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze:

- Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età. Non deve essere superata la dose massima di 8 compresse di tramadolo e paracetamolo 37,5 mg/325 mg al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadolo e 2600 mg di paracetamolo). Al fine di evitare il sovradosaggio accidentale, bisogna ricordare ai pazienti di non superare la dose raccomandata e di non utilizzare contemporaneamente qualsiasi altro medicinale contenente paracetamolo (inclusi i medicinali da banco) o tramadolo cloridrato, senza la supervisione di un medico.
- In caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina <10 ml/min), l'uso di tramadolo e paracetamolo va evitato.
- Nei pazienti con grave compromissione epatica, tramadolo e paracetamolo Sandoz non deve essere usato (vedere il paragrafo 4.3). I rischi di sovradosaggio da paracetamolo sono maggiori nei pazienti con epatopatia alcolica non cirrotica. In caso di insufficienza moderata, deve essere attentamente considerato il prolungamento dell'intervallo di dosaggio.
- In caso di grave insufficienza respiratoria, l'uso di tramadolo e paracetamolo va evitato.
- Tramadolo non è adatto per il trattamento sostitutivo nei pazienti con dipendenza da oppiacei. Tramadolo, sebbene sia un agonista oppioide, non è in grado di sopprimere la sindrome di astinenza da morfina.
- Sono state segnalate convulsioni nei pazienti in trattamento con tramadolo predisposti ad attacchi convulsivi o che assumono altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva, in particolare inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici ad azione centrale o anestetici locali. I pazienti epilettici controllati dal trattamento o i pazienti predisposti ad attacchi convulsivi devono essere trattati con tramadolo e paracetamolo solo in circostanze eccezionali.
- sono state segnalate convulsioni in pazienti trattati con tramadolo alle dosi consigliate. Il rischio può aumentare quando le dosi di tramadolo superano il limite superiore del dosaggio raccomandato.
- L'uso concomitante di agonisti/antagonisti oppioidi (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) va evitato (vedere il paragrafo 4.5).

Precauzioni per l'uso

Si possono sviluppare tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica, anche a dosi terapeutiche. La necessità clinica del trattamento analgesico deve essere rivalutata ad intervalli regolari (vedere il paragrafo 4.2). Nei pazienti dipendenti da oppiacei e nei pazienti con un'anamnesi di abuso di droghe o di dipendenza, il trattamento deve essere effettuato solo per brevi periodi e sotto controllo medico. Tramadolo e paracetamolo Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti con trauma cranico, nei pazienti predisposti a disturbi convulsivi, disturbi del tratto biliare, in stato di shock, in stato alterato di coscienza per cause sconosciute, con problemi che interessano il centro del respiro o la funzione respiratoria, o con un' aumentata pressione intracranica.

In alcuni pazienti il sovradosaggio di paracetamolo può causare tossicità epatica.

La sindrome da astinenza, simile a quella che si verifica durante l'astinenza da oppiacei, può verificarsi anche a dosi terapeutiche e per un trattamento a breve termine (vedere il paragrafo 4.8). La sindrome da astinenza, può essere evitata, soprattutto dopo lunghi periodi di trattamento, riducendo gradualmente il medicinale prima di sospenderlo. Raramente, sono stati segnalati casi di dipendenza e abuso (vedere il paragrafo 4.8).

In uno studio è stato segnalato che durante l'anestesia generale con enflurano e protossido d'azoto, l'uso di tramadolo ha aumentato i ricordi intra-operatori. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, l'uso di tramadolo durante le anestesi leggere deve essere evitato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante è controindicato con:

- **inibitori non selettivi delle MAO**
rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremiti, confusione, perfino coma.
- **inibitori selettivi delle MAO-A**
Estrapolazione da inibitori non selettivi delle MAO
rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremiti, confusione, perfino coma.
- **inibitori selettivi delle MAO-B**
sintomi di eccitazione centrale, indicativi di una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremiti, confusione, perfino coma.

Nel caso di un recente trattamento con inibitori delle MAO, è necessario ritardare di 2 settimane l'inizio del trattamento con tramadolo.

L'uso concomitante deve essere evitato con:

- **Alcol**

L'alcol aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi.

L'effetto sullo stato di attenzione può rendere pericolosi la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di medicinali contenenti alcol.

- **Carbamazepina e altri induttori enzimatici**

Esiste il rischio di una riduzione dell'efficacia e di una più breve durata d'azione, a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tramadolo.

- **Oppioidi agonisti/antagonisti (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)**

Si ha diminuzione dell'effetto analgesico per effetto del blocco competitivo a livello dei recettori, con il rischio di insorgenza di sindrome da astinenza.

Uso concomitante che deve essere tenuto in considerazione:

Sono state registrate segnalazioni di casi isolati di sindrome serotoninergica con un nesso temporale con l'uso terapeutico di tramadolo in combinazione con altri farmaci serotoninergici, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e i triptani. I segni di sindrome serotoninergica possono essere, per es., confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperreflessia, mioclono e diarrea.

- **Altri derivati degli oppioidi (inclusi medicinali antitosse e trattamenti sostitutivi), barbiturici e benzodiazepine.**

Aumento del rischio di depressione respiratoria, che, in caso di sovradosaggio, può essere fatale.

- **Altri depressori del sistema nervoso centrale, come altri derivati degli oppioidi (inclusi medicinali antitosse e trattamenti sostitutivi), barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, farmaci antipertensivi ad azione centrale, talidomide e baclofene.**

Questi medicinali possono causare un aumento della depressione centrale. L'effetto sullo stato di attenzione può rendere pericolosi la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

- Quando tramadolo e paracetamolo e composti simili a warfarin vengono somministrati in concomitanza, deve essere eseguita una valutazione periodica del tempo di protrombina, a causa di segnalazioni relative ad un aumento dell'INR
- Altri medicinali noti per inibire il CYP3A4, quali ketoconazolo ed eritromicina, potrebbero inibire il metabolismo di tramadolo (N-demetilazione) e, probabilmente, anche il metabolismo del metabolita attivo *O*-demetilato. La rilevanza clinica di questa interazione non è stata studiata.
- Farmaci che riducono la soglia convulsiva, quali bupropione, antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici e neurolettici. L'uso concomitante di tramadolo con tali medicinali può aumentare il rischio di convulsioni. La velocità di assorbimento di paracetamolo potrebbe essere aumentata da metoclopramide o domperidone e l'assorbimento ridotto da colestiramina.
- In un numero limitato di studi, la somministrazione pre- o post-operatoria dell'antiemetico ondansetron, un antagonista 5-HT₃, ha aumentato la richiesta di tramadolo nei pazienti con dolore postoperatorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Poiché Tramadolo e paracetamolo Sandoz è una combinazione fissa di principi attivi che contiene tramadolo, di conseguenza non deve essere usato durante la gravidanza.

- **Dati relativi a paracetamolo:**

Studi epidemiologici sulla gravidanza umana, non hanno mostrato effetti dannosi dovuti a paracetamolo, utilizzato alle dosi raccomandate.

- **Dati relativi a tramadolo:**

Tramadolo non deve essere usato durante la gravidanza, poiché non sono disponibili dati sufficienti a determinarne la sicurezza nelle donne in gravidanza. Tramadolo somministrato prima o durante il parto non ha effetto sulla contrattilità uterina. Nei neonati può indurre cambiamenti nella frequenza respiratoria, che di solito non sono clinicamente rilevanti.

Durante la gravidanza, un trattamento a lungo termine può causare sintomi di astinenza nel neonato dopo la nascita, come conseguenza dell'assuefazione.

Allattamento

Poiché Tramadolo e paracetamolo Sandoz è una combinazione fissa di principi attivi che contiene tramadolo, di conseguenza non deve essere usato durante l'allattamento.

– **Dati relativi a paracetamolo:**

Paracetamolo viene escreto nel latte materno, ma non in quantità clinicamente rilevante. I dati disponibili pubblicati non considerano controindicato l'allattamento al seno da parte di donne che utilizzano medicinali contenenti, come unico principio attivo, il solo paracetamolo.

– **Dati relativi a tramadolo:**

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo somministrata alla madre viene escreta nel latte materno. Nell'immediato post-partum una dose orale materna giornaliera fino a 400 mg corrisponde ad un quantitativo medio di tramadolo ingerita dal neonato allattato al seno pari al 3% della dose materna aggiustata secondo il peso. Per questo motivo, il tramadolo non deve essere utilizzato durante l'allattamento; in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. Generalmente, l'interruzione dell'allattamento al seno non è necessaria dopo la somministrazione di una singola dose di tramadolo.

Fertilità

La sorveglianza successiva alla commercializzazione non evidenzia alcun effetto di tramadolo sulla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno mostrato un effetto di tramadolo sulla fertilità. Non è stato condotto alcuno studio sulla fertilità con l'associazione tramadolo e paracetamolo.

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

Tramadolo può causare sonnolenza o capogiri, che possono essere intensificati dall'alcol o da altri farmaci ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (SNC). In tal caso, il paziente non deve guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente durante gli studi clinici condotti con l'associazione tramadolo e paracetamolo sono stati nausea, capogiri e sonnolenza, osservati in oltre il 10% dei pazienti.

Patologie cardiache:

- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): ipertensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia.

Patologie del sistema nervoso:

- Molto comuni ($\geq 1/10$): capogiri, sonnolenza
- Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefalea, tremiti
- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): contrazioni muscolari involontarie, parestesia, tinnito
- Rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$): atassia, convulsioni.

Disturbi psichiatrici:

- Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): confusione, cambiamenti di umore (ansia, nervosismo, euforia), disturbi del sonno
- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): depressione, allucinazioni, incubi, amnesia
- Rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$): tossicodipendenza.

Sorveglianza post-marketing:

- Molto rari ($< 1/10.000$): abuso.

Patologie dell'occhio:

- Rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$): visione annebbiata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): dispnea.

Patologie gastrointestinali:

- Molto comuni ($\geq 1/10$): nausea
- Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): vomito, stitichezza, bocca secca, diarrea, dolore addominale, dispepsia, flatulenza
- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): disfagia, melena.

Patologie epatobiliari:

- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): aumento delle transaminasi epatiche

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

- Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): sudorazione, prurito
- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): reazioni cutanee (per es., esantema, orticaria).

Patologie renali e urinarie:

- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): albuminuria, disturbi della minzione (disuria e ritenzione urinaria).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

- Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): brividi, vampate di calore, dolore toracico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

- Frequenza non nota: ipoglicemia.

Sebbene non siano stati osservati durante gli studi clinici, la comparsa dei seguenti effetti indesiderati – noti per essere correlati alla somministrazione di tramadolo o paracetamolo – non può essere esclusa:

Tramadolo:

- Ipotensione posturale, bradicardia, collasso (tramadolo).
- La sorveglianza successiva alla commercializzazione di tramadolo ha rivelato rare alterazioni dell'azione di warfarin, incluso l'aumento del tempo di protrombina.
- Rari casi (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$): reazioni allergiche con sintomi respiratori (per es., dispnea, broncospasmo, respiro sibilante, edema angioneurotico) e anafilassi.
- Rari casi (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$): alterazioni dell'appetito, debolezza muscolare e depressione respiratoria.
- In seguito alla somministrazione di tramadolo possono manifestarsi effetti indesiderati di tipo psichico, che variano individualmente per intensità e natura (a seconda della personalità e della durata della somministrazione). Questi effetti includono cambiamenti di umore (di solito euforia, occasionalmente disforia), cambiamenti nell'attività (generalmente soppressione, occasionalmente aumento) e alterazioni delle capacità cognitive e sensoriali (per es., comportamento decisionale, disturbi della percezione).
- È stato osservato un peggioramento dell'asma, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale.
- Può manifestarsi sindrome da astinenza, simile a quella che si verifica durante l'astinenza da oppiacei, con agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.

Altri sintomi osservati molto raramente, dopo brusca interruzione della somministrazione di tramadolo cloridrato includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesia, tinnito e sintomi insoliti a carico del SNC.

Paracetamolo:

- Gli effetti indesiderati di paracetamolo sono rari, ma può insorgere ipersensibilità, compreso esantema della cute. Sono stati segnalati casi di discrasie ematiche, tra cui trombocitopenia e agranulocitosi, che tuttavia non erano necessariamente causalmente correlate con paracetamolo.
- Ci sono state diverse segnalazioni che suggeriscono che paracetamolo possa causare ipoprotrombinemia quando somministrato con composti simili a warfarin. In altri studi, il tempo di protrombina non si è modificato.
- Sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni cutanee.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Tramadolo e paracetamolo è un'associazione fissa di principi attivi. In caso di sovradosaggio, i sintomi possono comprendere segni e sintomi della tossicità da tramadolo, paracetamolo o di entrambi i principi attivi.

- **Sintomi da sovradosaggio di tramadolo:**
In linea di principio, l'intossicazione da tramadolo si può manifestare con sintomi simili a quelli degli altri farmaci analgesici ad azione centrale (oppioidi). In particolare: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.
- **Sintomi da sovradosaggio di paracetamolo:**
Un sovradosaggio può essere particolarmente pericoloso nei bambini. I sintomi da sovradosaggio di paracetamolo durante le prime 24 ore sono: pallore, nausea, vomito,

anoressia e dolore addominale. Il danno epatico può manifestarsi 12-48 ore dopo l'ingestione. Possono comparire alterazioni del metabolismo glucidico e acidosi metabolica. In caso di grave avvelenamento, l'insufficienza epatica potrebbe degenerare in encefalopatia, coma e morte. Può svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, anche in assenza di grave danno epatico. Sono state osservate aritmie cardiache e pancreatite.

Negli adulti dopo l'assunzione di 7,5-10 g o più di paracetamolo sono possibili danni epatici. Va considerato che eccessive quantità di un metabolita tossico di paracetamolo (che viene adeguatamente detossificato in seguito all'assunzione di dosi normali di paracetamolo) si legano in modo irreversibile al tessuto epatico, causando lesioni.

Trattamento di emergenza:

- Trasferimento immediato in un'unità specializzata.
- Mantenimento delle funzioni respiratoria e circolatoria.
- Prima di iniziare il trattamento, effettuare un prelievo di sangue il prima possibile dopo il sovradosaggio, in modo da misurare la concentrazione plasmatica di paracetamolo e tramadolo ed effettuare i test di funzionalità epatica.
- Eseguire test epatici all'inizio (del sovradosaggio) e ripeterli ogni 24 ore. Di solito si osserva un aumento degli enzimi epatici (AST, ALT), che si normalizza dopo una o due settimane
- Svuotare lo stomaco provocando nel paziente il vomito il mediante irritazione (quando il paziente è cosciente) o con lavanda gastrica.
- Devono essere istituite misure di supporto, come il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il mantenimento della funzione cardiovascolare; per contrastare la depressione respiratoria deve essere utilizzato naloxone; gli attacchi convulsivi possono essere controllati con diazepam.
- Tramadolo viene eliminato in minima parte dal siero mediante emodialisi o emofiltrazione. Pertanto il trattamento di un'intossicazione acuta da tramadolo e paracetamolo con emodialisi o emofiltrazione da solo non è adatto alla detossificazione.

Il trattamento immediato è essenziale nella gestione del sovradosaggio da paracetamolo. Nonostante la mancanza di precoci sintomi significativi, i pazienti devono essere ricoverati in ospedale con urgenza per ricevere assistenza medica immediata e qualsiasi adulto o adolescente che abbia ingerito circa 7,5 gr. o più di paracetamolo nelle 4 ore precedenti, o qualsiasi bambino che abbia ingerito una quantità pari o superiore a 150 mg/kg di paracetamolo nelle 4 ore precedenti, deve essere sottoposto a lavanda gastrica.

Le concentrazioni di paracetamolo nel sangue devono essere misurate almeno 4 ore dopo l'avvenuto sovradosaggio, al fine di poter valutare il rischio di sviluppo di danni epatici (mediante il nomogramma per il sovradosaggio da paracetamolo). Potrebbe essere necessaria la somministrazione di metionina per via orale o N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa, che potrebbero avere un effetto benefico fino ad almeno 48 ore dopo il sovradosaggio. La somministrazione di NAC per via endovenosa è più efficace quando viene iniziata entro le 8 ore dal sovradosaggio. Tuttavia, la NAC deve comunque essere somministrata anche se sono trascorse più di 8 ore dal sovradosaggio e deve essere continuata per un ciclo terapeutico completo. Il trattamento con NAC deve essere iniziato immediatamente quando si sospetta un sovradosaggio massivo. Devono essere disponibili misure generali di supporto.

Indipendentemente dalla quantità riferita di paracetamolo ingerito, l'antidoto per paracetamolo, la NAC, deve essere somministrato per via orale o endovenosa il più presto possibile, se possibile entro 8 ore dal sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, altri oppioidi; tramadolo, associazioni

Codice ATC: N02AX52

ANALGESICI

Tramadolo è un analgesico oppioide che agisce sul sistema nervoso centrale. Tramadolo è un agonista puro non selettivo dei recettori oppioidi μ , δ e κ con una più elevata affinità per i recettori μ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono l'inibizione della ricaptazione neuronale di noradrenalina e l'aumentato rilascio di serotonina.

Tramadolo ha un effetto antitosse. A differenza della morfina, un ampio intervallo di dosi analgesiche di tramadolo non deprime la funzione respiratoria. Analogamente, non risulta modificata la motilità gastrointestinale. Gli effetti cardiovascolari sono generalmente lievi. La potenza di tramadolo è considerata pari a 1/10-1/6 rispetto a quella della morfina.

L'esatto meccanismo delle proprietà analgesiche di paracetamolo non è noto e potrebbe comprendere effetti sia centrali che periferici.

L'associazione Tramadolo e paracetamolo si posiziona al II gradino della scala OMS per il dolore e deve essere somministrata secondo prescrizione medica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tramadolo viene somministrato in forma racemica e, sia la forma [-] che quella [+] di tramadolo che del suo metabolita M1, sono rilevabili nel sangue. Sebbene tramadolo venga assorbito rapidamente dopo la somministrazione, il suo assorbimento è più lento (e la sua emivita più lunga) rispetto a paracetamolo.

Dopo una singola somministrazione orale di una compressa di tramadolo e paracetamolo Sandoz (37,5 mg/325 mg), picchi di concentrazione plasmatica pari a 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadolo/(-)-tramadolo] e 4,2 µg/ml (paracetamolo), vengono raggiunti rispettivamente dopo 1,8 ore [(+)-tramadolo/(-)-tramadolo] e 0,9 ore (paracetamolo). L'emivita media di eliminazione $t_{1/2}$ è pari a 5,1/4,7 ore [(+)-tramadolo/(-)-tramadolo] e 2,5 ore (paracetamolo).

Durante gli studi di farmacocinetica eseguiti su volontari sani, dopo la somministrazione orale singola e ripetuta di tramadolo e paracetamolo non sono stati osservati modificazioni significative dei parametri farmacocinetici di ciascun principio attivo rispetto ai parametri dei principi attivi utilizzati singolarmente.

Assorbimento

Tramadolo in forma racemica viene assorbito rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta media di una dose singola di 100 mg è circa del 75%. Dopo somministrazioni ripetute, la biodisponibilità aumenta e raggiunge circa il 90%.

Dopo la somministrazione di tramadolo e paracetamolo, l'assorbimento orale di paracetamolo è rapido e quasi completo e avviene prevalentemente nell'intestino tenue. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di paracetamolo viene raggiunto entro un'ora e non viene modificato dalla somministrazione concomitante di tramadolo.

La somministrazione orale di tramadolo e paracetamolo con il cibo, non ha effetti significativi sul picco della concentrazione plasmatica e sul grado di assorbimento di tramadolo o di paracetamolo.

Pertanto l'associazione tramadolo e paracetamolo Sandoz può essere somministrata indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Tramadolo ha un'elevata affinità tissutale ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Si lega alle proteine plasmatiche per circa il 20%.

Paracetamolo sembra essere ampiamente distribuito nella maggior parte dei tessuti del corpo, a eccezione di quello adiposo. Il volume apparente di distribuzione è di circa 0,9 l/kg. Una porzione relativamente piccola (circa il 20%) di paracetamolo si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Tramadolo viene ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale. Circa il 30% della dose viene escreto nelle urine sotto forma di farmaco immodificato, mentre il 60% della dose viene escreto sotto forma di metaboliti.

Tramadolo viene metabolizzato mediante *O*-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP2D6) nel metabolita M1, e mediante *N*-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP3A) nel metabolita M2. M1 viene ulteriormente metabolizzato mediante *N*-demetilazione e coniugazione con acido glucuronico. L'emivita di eliminazione plasmatica di M1 è di 7 ore. Il metabolita M1 ha proprietà analgesiche ed è più potente del farmaco da cui proviene. Le concentrazioni plasmatiche di M1 sono diverse volte inferiori a quelle di tramadolo ed è improbabile che il contributo all'effetto clinico si possa modificare a seguito di somministrazioni ripetute.

Paracetamolo viene prevalentemente metabolizzato nel fegato attraverso due principali vie epatiche: glucuronidazione e sulfazione. Quest'ultima via può essere rapidamente saturata a dosi superiori a quelle terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) viene metabolizzata dal citocromo P450 a un intermedio attivo (N-acetil-benzochinoneimina) che, in normali condizioni d'uso, viene rapidamente detossificato dal glutatone ridotto ed escreto nelle urine dopo coniugazione a cisteina e acido mercapturico. Tuttavia, in caso di sovradosaggio massivo, la quantità di questo metabolita aumenta.

Eliminazione

Tramadolo e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente dai reni. Negli adulti, l'emivita di paracetamolo è di circa 2-3 ore. È più breve nei bambini e leggermente più lunga nei neonati e nei pazienti cirrotici. Paracetamolo viene principalmente eliminato dalla formazione dose-dipendente di

derivati glucuro- e sulfo-coniugati. Meno del 9% di paracetamolo viene escreto immodificato con le urine. In caso di insufficienza renale, l'emivita di entrambi i composti risulta prolungata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici con l'associazione fissa (tramadolo e paracetamolo) al fine di valutarne gli effetti cancerogeni o mutageni o gli effetti sulla fertilità.

Nella progenie di ratti trattati per via orale con la combinazione tramadolo e paracetamolo, non è stato osservato alcun effetto teratogeno attribuibile al farmaco. .

La combinazione tramadolo e paracetamolo ha mostrato essere embriotossica e fetotossica nel ratto, a dosi tossiche per la madre (50/434 mg/kg tramadolo/paracetamolo), cioè 8,3 volte la massima dose terapeutica nell'uomo. Nessun effetto teratogeno è stato osservato a questo dosaggio. La tossicità per l'embrione e per il feto si manifesta con una diminuzione del peso fetale e un aumento del numero di costole soprannumerarie. Dosi più basse, che provocano un effetto tossico minore sulla madre (10/87 e 25/217 mg/kg di tramadolo e paracetamolo) non hanno provocato effetti tossici nell'embrione o nel feto.

I risultati dei test standard di mutagenesi non hanno rivelato alcun potenziale rischio genotossico di tramadolo per l'uomo.

I risultati dei test di carcinogenesi non suggeriscono un potenziale rischio di tramadolo per l'uomo.

Gli studi sugli animali effettuati con l'uso di tramadolo hanno rivelato, a dosi molto elevate, effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale, associati a tossicità materna. La fertilità e lo sviluppo della prole non risultano modificati. Tramadolo attraversa la placenta. Nessun effetto sulla fertilità è stato osservato dopo la somministrazione orale di tramadolo a dosi fino a 50 mg/kg nel ratto maschio e 75 mg/kg nel ratto femmina.

Numerosi studi non hanno evidenziato alcun rischio genotossico significativo alle dosi terapeutiche (cioè non tossiche) di paracetamolo.

Studi a lungo termine condotti su ratti e topi non hanno prodotto alcuna evidenza di significativi effetti cancerogeni a dosaggi di paracetamolo non epatotossici.

Gli studi sugli animali e la vasta esperienza clinica accumulata fino a oggi nell'uomo non hanno prodotto alcuna evidenza di tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K 29/32

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Sodio amido glicolato (tipo A)

Amido di mais pregelatinizzato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Tramadolo e paracetamolo Sandoz sono confezionate in strip di alluminio/polietilene o in blister di alluminio/PVC-PVDC.

Tramadolo e paracetamolo Sandoz 37,5 mg/325 mg compresse: confezioni da 2, 10, 20, 30, 40, 60 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044240012 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 2 Compresse In Blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 044240024 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 044240036 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 044240048 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 044240051 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 40 Compresse In Blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 044240063 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 044240075 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Pvc-Pvdc
AIC n. 044240087 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 2 Compresse in Strip Al/Pe
AIC n. 044240099 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 10 Compresse in Strip Al/Pe
AIC n. 044240101 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 20 Compresse in Strip Al/Pe
AIC n. 044240113 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 30 Compresse in Strip Al/Pe
AIC n. 044240125 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 40 Compresse in Strip Al/Pe
AIC n. 044240137 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 60 Compresse in Strip Al/Pe
AIC n. 044240149 - "37,5 Mg/325 Mg Compresse" 100 Compresse in Strip Al/Pe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 01/04/2020

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

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco