

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tramadolo e Paracetamolo Krka 37,5 mg/325 mg, compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 37,5 mg di tramadolo cloridrato equivalente a 32,94 mg di tramadolo e 325 mg di paracetamolo.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,25 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compresse di color giallo-marrone, ovali, leggermente biconvesse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tramadolo e Paracetamolo Krka è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da moderato a severo.

L'uso di Tramadolo e Paracetamolo Krka deve essere limitato a quei pazienti nei quali per il trattamento del dolore da moderato a severo è considerata necessaria l'utilizzazione della combinazione a base di tramadolo e paracetamolo. (vedere anche paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti e adolescenti (12 anni e oltre)

L'uso di Tramadolo e Paracetamolo Krka deve essere limitato a quei pazienti nei quali per il trattamento del dolore da moderato a grave è considerata necessaria l'utilizzazione della combinazione a base di tramadolo e paracetamolo.

Il dosaggio deve essere individualmente adattato all'intensità del dolore ed alla risposta del singolo paziente. Generalmente, deve essere considerato il dosaggio efficace più basso per ottenere l'effetto analgesico.

Il dosaggio iniziale raccomandato di Tramadolo e Paracetamolo Krka è di 2 compresse. Se necessario, potrà essere somministrato un dosaggio addizionale che non deve superare le 8 compresse al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadolo cloridrato e 2600 mg di paracetamolo).

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

Tramadolo e Paracetamolo Krka, in nessun caso potrà essere somministrato per un periodo di tempo

superiore a quello strettamente necessario (vedere anche paragrafo 4.4). in considerazione della natura e della gravità della malattia, se sarà richiesto un trattamento ripetuto o a lungo termine con Tramadolo e Paracetamolo Krka, deve essere effettuato un monitoraggio attento e regolare (con periodi di sospensione del trattamento, quando possibile) in modo da valutare se è necessaria la continuazione della terapia.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tramadolo e Paracetamolo Krka non sono state valutate in bambini di età inferiore a 12 anni. Quindi, il trattamento deve essere evitato in tale popolazione.

#### Pazienti anziani

Di solito non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti fino a 75 anni, senza insufficienza renale o epatica clinicamente manifeste. Nei pazienti anziani oltre i 75 anni, l'eliminazione può essere prolungata. Pertanto, se necessario, l'intervallo di somministrazione dovrà essere adeguato sulla base delle necessità del paziente.

#### Insufficienza renale/dialisi

Nei pazienti con insufficienza renale, l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In tali pazienti deve essere attentamente considerato un prolungamento degli intervalli di somministrazione, sulla base delle necessità del paziente.

#### Insufficienza epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In tali pazienti deve essere attentamente considerato un prolungamento degli intervalli di somministrazione, sulla base delle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.4). A causa della presenza di paracetamolo, Tramadolo e Paracetamolo Krka non deve essere usato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere, con una sufficiente quantità di liquidi. Non devono essere frantumate o masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Intossicazione acuta da alcool, farmaci ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o sostanze psicotrope. Tramadolo e Paracetamolo Krka non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi o entro 2 settimane dalla loro sospensione (vedere paragrafo 4.5).

Danno epatico grave.

Epilessia non controllata dal trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Avvertenze

- Negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età, non deve essere superato il dosaggio massimo pari a 8 compresse di Tramadolo e Paracetamolo Krka. Al fine di evitare problemi di sovradosaggio accidentale, si deve consigliare al paziente di non superare il dosaggio raccomandato e di non utilizzare contemporaneamente altri farmaci contenenti paracetamolo (inclusi i prodotti da banco), o tramadolo cloridrato, senza il parere di un medico.
- In caso di danno renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min), l'uso di Tramadolo e Paracetamolo Krka deve essere evitato.
- In pazienti con grave compromissione epatica, Tramadolo e Paracetamolo Krka non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3). Il rischio di un sovradosaggio di paracetamolo è maggiore in pazienti con epatopatia alcolica non cirrotica. In caso di compromissione moderata, deve essere considerato attentamente il prolungamento dell'intervallo di somministrazione.
- Tramadolo e Paracetamolo Krka deve essere evitato in caso di grave compromissione respiratoria.

- Il tramadolo non è adatto per il trattamento sostitutivo in pazienti con dipendenza agli oppioidi. Il tramadolo, sebbene sia un agonista degli oppioidi, non è in grado di bloccare la sintomatologia indotta dalla sospensione di morfina.
- Sono state osservate convulsioni in pazienti in trattamento con tramadolo soggetti a convulsioni o in trattamento con 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. Pazienti epilettici controllati farmacologicamente o pazienti soggetti a convulsioni, devono essere trattati con Tramadolo e Paracetamolo Krka solo se assolutamente necessario. Sono state evidenziate convulsioni in pazienti in trattamento con tramadolo alle dosi previste. Il rischio può aumentare se le dosi di tramadolo superano il limite massimo raccomandato di dose.

### **Precauzioni d'impiego**

L'uso concomitante di Tramadolo e Paracetamolo Krka e medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere Tramadolo e Paracetamolo Krka in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e le persone che si prendono cura di loro riguardo a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. La necessità clinica del trattamento analgesico deve essere rivalutata regolarmente (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con dipendenza da oppioidi e nei pazienti con un'anamnesi di abuso o di dipendenza da farmaci, il trattamento deve avvenire solo per un breve periodo e sotto supervisione medica.

Tramadolo e Paracetamolo Krka deve essere usato con cautela in pazienti con trauma cranico, in pazienti con tendenza agli attacchi convulsivi, con patologie delle vie biliari, in stato di shock, con alterazioni dello stato di coscienza per cause sconosciute, con disturbi del centro del respiro o della funzione respiratoria o con un aumento della pressione endocranica.

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

Anche a dosi terapeutiche e nel trattamento a breve termine possono verificarsi sintomi di reazioni da astinenza, simili a quelli che si verificano con la sospensione di oppioidi (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente non necessita più della terapia con oppioidi, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza.

In uno studio, a seguito della somministrazione di tramadolo durante un'anestesia generale con enflurano e protossido d'azoto, è stato evidenziato un potenziamento del richiamo intra-operatorio. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, deve essere evitato l'uso di tramadolo in corso di anestesia leggera.

### **Metabolismo del CYP2D6**

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

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

Popolazione	Prevalenza %
-------------	--------------

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

#### *Usa post-operatorio nei bambini*

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

#### *Bambini con funzione respiratoria compromessa*

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

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

#### ***È controindicato l'uso concomitante di:***

- *Inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (MAO)*  
Rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremori, stato confusionale, e persino coma.
- *Inibitori selettivi delle monoaminossidasi A (MAO-A)*  
Estrapolazione da inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (MAO), rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremori, stato confusionale, e persino coma.
- *Inibitori selettivi delle monoaminossidasi B (MAO-B)*  
Sintomi da eccitazione centrale che evocano una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremori, confusione, e persino coma.

In caso di recente terapia con inibitori delle monoaminossidasi (MAO), devono trascorrere 2 settimane prima del trattamento con tramadolo.

#### ***Deve essere evitato l'uso concomitante di:***

- *Alcool*  
L'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. L'effetto sul livello di attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli e l'uso di macchinari. Bisogna evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di medicinali contenenti alcool.
- *Carbamazepina ed altri induttori enzimatici*  
Rischio di riduzione dell'efficacia e di una minor durata d'azione, dovuta a diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tramadolo.

#### *Agonisti-antagonisti oppioidi (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)*

Riduzione dell'effetto analgesico dovuto al blocco competitivo dei recettori, con il rischio di insorgenza della sindrome da astinenza.

#### ***Usi concomitanti che devono essere tenuti in considerazione***

- Il tramadolo può indurre convulsioni e aumentare il potenziale degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), degli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), degli antidepressivi triciclici, antipsicotici e altri medicinali che abbassano la soglia convulsiva (quali bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo), causando convulsioni.
- Il concomitante utilizzo terapeutico di tramadolo e farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3), antidepressivi triciclici e mirtazapina, può causare tossicità da serotonina.
- La sindrome da serotonina è verosimile quando si osserva uno dei seguenti sintomi:
  - Clono spontaneo
  - Clono oculare o inducibile, con agitazione e diaforesi
  - Tremore e iperriflessia
  - Ipertonia e temperatura corporea >38°C e clono oculare o inducibile
- La sospensione dei farmaci serotoninergici comporta di solito un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.
- *Altri derivati degli oppioidi* (inclusi farmaci antitosse e trattamenti sostitutivi), *benzodiazepine e barbiturici*: aumento del rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.
- *Altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale*, quali i derivati degli oppioidi (inclusi farmaci antitosse e trattamenti sostitutivi), barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, farmaci antiipertensivi ad azione centrale, talidomide e baclofene. Questi principi attivi possono causare un aumento centrale della depressione. L'effetto sul livello di attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli o l'uso di macchinari.
- L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). Si deve usare cautela durante il trattamento concomitante di Tramadolo e Paracetamolo Krka e *derivati cumarinici* (ad es. warfarin) a seguito di segnalazioni relative ad un aumento, in alcuni pazienti, dei valori di INR, con significativo sanguinamento ed ecchimosi.
- *Altri farmaci noti come inibitori del CYP3A4*, quali ketoconazolo e eritromicina, possono inibire il metabolismo di tramadolo (N-demetilazione) e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.
- In un numero limitato di studi la somministrazione pre- o post-operatoria di *ondansetron* antiemetico antagonista del 5-HT<sub>3</sub>, ha aumentato la necessità di tramadolo nei pazienti con dolore post-operatorio.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

Poiché Tramadolo e Paracetamolo Krka è un'associazione fissa di principi attivi che includono il tramadolo, non deve essere usato durante la gravidanza.

##### *Dati riguardanti il paracetamolo:*

I risultati degli studi epidemiologici sulla gravidanza nell'uomo non hanno mostrato effetti negativi del paracetamolo utilizzato alle dosi raccomandate.

##### *Dati riguardanti il tramadolo:*

Il tramadolo non deve essere usato in gravidanza in quanto non sono disponibili evidenze adeguate per stabilirne la sicurezza nelle donne in gravidanza. Il tramadolo somministrato prima o durante il parto non influenza la contrattilità uterina. Nei neonati può modificare la frequenza respiratoria in maniera, generalmente, non clinicamente rilevante. Il trattamento a lungo termine durante la gravidanza, può portare, nel neonato, dopo la nascita, e come conseguenza dell'assuefazione, a sintomi da astinenza.

##### Allattamento

Poiché Tramadolo e Paracetamolo Krka è un'associazione fissa di principi attivi che includono il tramadolo, non deve essere assunto più di una volta durante l'allattamento o in alternativa l'allattamento deve essere

interrotto durante il trattamento con tramadolo.

#### *Dati riguardanti il paracetamolo:*

Il paracetamolo viene escreto nel latte materno ma non in quantità clinicamente rilevanti. I dati pubblicati disponibili relativi al paracetamolo, non portano a controindicare l'allattamento al seno in donne che utilizzano medicinali contenenti paracetamolo, come unico principio attivo.

#### *Dati riguardanti il 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 post-marketing non suggerisce un effetto di tramadolo sulla fertilità.

Studi sugli animali non hanno mostrato un effetto del tramadolo sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sulla fertilità con l'associazione di tramadolo e paracetamolo.

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

Il tramadolo cloridrato può causare sonnolenza e vertigini, che possono essere aggravate dall'alcool o da altri farmaci ad azione depressiva sul SNC. In tal caso il paziente non deve guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi durante il trattamento con Tramadolo e Paracetamolo Krka sono classificati nei seguenti gruppi in ordine di frequenza:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Molto raro ( $< 1/10.000$ )
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti indesiderati riportati più comunemente durante gli studi clinici effettuati con l'associazione tramadolo/paracetamolo sono stati nausea, vertigini e sonnolenza, osservati in più del 10% di pazienti.

La frequenza degli effetti indesiderati è elencata in base ai sistemi e organi:

	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						ipoglicemia
Disturbi psichiatrici		stato confusionale,	depressione, allucinazioni	farmacodipendenza	abuso *	

		alterazioni dell'umore ansia, nervosismo, euforia, disturbi del sonno	, incubi, amnesia			
Patologie del sistema nervoso	vertigini, sonnolenza	cefalea, tremori	contrazioni muscolari involontarie, parestesia	atassia, convulsioni, sincope		
Patologie dell'occhio				visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			tinnito			
Patologie cardiache			palpitazioni, tachicardia, aritmia			
Patologie vascolari			ipertensione, vampate di calore			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea			
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, stipsi, secchezza delle fauci, diarrea, dolore addominale, dispepsia, flatulenza	disfagia, melena			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		iperidrosi, prurito	reazioni cutanee (per esempio eruzione, orticaria)			
Patologie renali e urinarie			albuminuria, disturbi della minzione (disuria e ritenzione urinaria)			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			brividi, dolore toracico			
Esami diagnostici			aumento delle transaminasi			

\*Riferiti durante la sorveglianza post-marketing.

Sebbene non osservati durante gli studi clinici, non si può escludere la comparsa dei seguenti effetti indesiderati noti relativi alla somministrazione di tramadolo o paracetamolo:

#### *Tramadolo*

- Ipotensione posturale, bradicardia, collasso (tramadolo).
- La sorveglianza post-marketing di tramadolo ha rivelato rare alterazioni dell'effetto del warfarin, tra cui innalzamento dei tempi di protrombina.
- Casi rari: reazioni allergiche con sintomatologia respiratoria (per esempio dispnea, broncospasmo, sibilo, edema angioneurotico) e anafilassi.
- Casi rari: alterazione dell'appetito, debolezza muscolare e depressione respiratoria.
- Dopo somministrazione di tramadolo, potrebbero comparire effetti collaterali di tipo psichico, che, per intensità e natura, variano a seconda dei soggetti (in relazione alla personalità e alla durata della terapia). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), modifica dell'attività (generalmente soppressione, occasionalmente aumento) e modifica delle capacità cognitive e sensoriali (per es., del comportamento decisionale, disturbi della percezione). È stato osservato un peggioramento dell'asma anche se non è stata dimostrata una relazione causale.
- Possono comparire i seguenti sintomi da astinenza, simili a quelli che si verificano con l'interruzione della somministrazione di oppioidi: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi osservati molto raramente, in quei casi in cui tramadolo cloridrato è stato interrotto bruscamente, includono: attacchi di panico, grave ansia, allucinazioni, parestesia, tinnito e insolita sintomatologia a livello del Sistema Nervoso Centrale.

#### *Paracetamolo*

- Gli effetti avversi di paracetamolo sono rari, ma possono comparire sintomi da ipersensibilità incluso eruzione cutanea. Sono stati segnalati casi di discrasia ematica, incluse trombocitopenia ed agranulocitosi, ma non necessariamente correlati al paracetamolo.
- Sono stati osservati numerosi casi che suggeriscono che il paracetamolo possa determinare ipoprotrombinemia quando somministrato contemporaneamente a farmaci warfarino simili. In altri studi il tempo di protrombinemia non si è modificato.
- Sono stati osservati 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Sintomi da sovradosaggio da tramadolo

In linea di principio, ci si può aspettare che l'intossicazione da tramadolo possa determinare sintomi simili a quelli degli altri farmaci analgesici ad azione centrale (oppioidi). In particolare questi includono: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disturbi dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

#### Sintomi da sovradosaggio da paracetamolo



Il sovradosaggio può essere particolarmente problematico nei bambini. I sintomi da sovradosaggio da paracetamolo durante le prime 24 ore sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. Il danno epatico può manifestarsi dopo 12-48 ore dall'ingestione. Possono comparire alterazioni del metabolismo glucidico ed acidosi metabolica. In caso di grave avvelenamento, l'insufficienza epatica può progredire fino all'encefalopatia, coma e morte. Può svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubulare anche in assenza di grave danno epatico. Sono state osservate aritmia cardiaca e pancreatite.

Negli adulti sono possibili danni epatici dopo assunzione di 7,5 - 10 g o più di paracetamolo. Va considerato che eccessive quantità di metabolita tossico (di norma adeguatamente detossificato dal glutatione, dopo assunzione di dosi normali di paracetamolo), si legano in modo irreversibile al tessuto epatico.

#### *Trattamento d'emergenza*

- Trasferimento immediato in unità specializzata.
- Mantenimento delle funzioni respiratoria e circolatoria.
- Prima di iniziare il trattamento è necessario effettuare dopo il sovradosaggio e il prima possibile, un prelievo di sangue per dosare le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo e tramadolo ed eseguire, quindi, i tests epatici.
- Eseguire tests epatici (di sovradosaggio) prima possibile e ripeterli ogni 24 ore. Si osserva solitamente un aumento degli enzimi epatici (ASAT, ALAT) che si normalizza dopo una o due settimane.
- Favorire lo svuotamento gastrico attraverso il vomito (se il paziente è cosciente) con stimolanti o con lavanda gastrica.
- Devono essere intraprese tutte le misure di supporto quali il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il mantenimento della funzione cardiovascolare. Il naloxone deve essere utilizzato per antagonizzare la depressione respiratoria; le convulsioni possono essere controllate con diazepam.
- Tramadolo viene eliminato dal siero solo in minima parte attraverso l'emodialisi o l'emofiltrazione, quindi, in caso di intossicazione acuta da Tramadolo e Paracetamolo Krka, l'emodialisi o l'emofiltrazione da sole non sono adatte alla disintossicazione.

Il trattamento immediato è essenziale per la gestione dei casi di sovradosaggio da paracetamolo. Nonostante la mancanza di significativa e precoce sintomatologia, il paziente deve essere trasferito urgentemente in ospedale per immediati controlli medici. Adulti ed adolescenti che abbiano ingerito circa 7,5 g o più di paracetamolo nelle precedenti 4 ore o bambini che abbiano ingerito dosi pari o superiori a 150 mg/Kg di paracetamolo, devono essere sottoposti a lavanda gastrica. Le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo devono essere determinate dopo non meno di 4 ore dall'avvenuto sovradosaggio, al fine di potere valutare il rischio di sviluppo di danni epatici (utilizzando il nomogramma per il sovradosaggio da paracetamolo). Può essere necessaria la somministrazione di metionina per via orale o di N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa, che può avere un effetto benefico entro le 48 ore dall'avvenuto sovradosaggio. La somministrazione endovenosa di NAC è molto più efficace quando inizia entro 8 ore dall'avvenuto sovradosaggio. Comunque, NAC deve essere somministrato anche se sono trascorse più di 8 ore dall'assunzione di dosi eccessive e continuato durante tutta la terapia. Il trattamento con NAC deve essere iniziato immediatamente quando si sospetta un massivo sovradosaggio. Devono essere disponibili le generali misure di supporto.

Indipendentemente dalla quantità di paracetamolo assunta, NAC, antidoto per paracetamolo, deve essere somministrata 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, oppioidi, in combinazione con analgesici non oppioidi, tramadolo e paracetamolo.

Codice ATC: N02AJ13.

## ***Analgesici***

Il tramadolo è un analgesico oppioide che agisce sul sistema nervoso centrale. Il tramadolo è un agonista puro, non selettivo, dei recettori oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , con affinità più elevata per i recettori  $\mu$ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono l'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e l'aumento del rilascio della serotonina. Il tramadolo ha un effetto antitussivo. A differenza della morfina, il tramadolo, nell'ampio intervallo di dosi analgesiche, non deprime la funzione respiratoria. Analogamente, non risulta alterata la motilità gastrointestinale. Gli effetti cardiovascolari sono generalmente lievi. La potenza del tramadolo è considerata essere pari da 1/10 ad 1/6 di quella della morfina.

## **Meccanismo d'azione**

L'esatto meccanismo dell'azione analgesica del paracetamolo è sconosciuto e potrebbe comprendere effetti centrali e periferici.

Tramadolo e Paracetamolo Krka si posiziona al II gradino della scala analgesica della OMS relativa al dolore e deve essere somministrato a seguito di prescrizione medica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

Durante studi di farmacocinetica effettuati su volontari sani, non sono state osservate modificazioni cliniche significative dei parametri farmacocinetici, dopo somministrazione orale singola e ripetuta di Tramadolo e Paracetamolo Krka rispetto agli stessi parametri dei due principi attivi utilizzati singolarmente.

## **Assorbimento**

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

Dopo somministrazione di Tramadolo e Paracetamolo Krka, l'assorbimento orale di paracetamolo è rapido e pressoché completo ed avviene prevalentemente nell'intestino tenue. Il picco della concentrazione plasmatica del paracetamolo viene raggiunto in 1 ora e non è modificato dalla concomitante somministrazione di tramadolo.

La somministrazione orale di una compressa di Tramadolo e Paracetamolo Krka con il cibo non ha significativi effetti sul picco della concentrazione plasmatica o sull'entità dell'assorbimento sia per tramadolo che per paracetamolo, conseguentemente Tramadolo e Paracetamolo Krka può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

## **Distribuzione**

Il tramadolo ha un'alta affinità per i tessuti ( $V_{d,B} = 203 \pm 40$  l). Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 20%.

Il paracetamolo appare ampiamente distribuito nella maggior parte dei tessuti ad eccezione di quello adiposo. Il suo volume apparente di distribuzione è di circa 0,9 l/Kg. Una porzione relativamente piccola (~20%) di paracetamolo si lega alle proteine plasmatiche.

## **Biotrasformazione**

Il tramadolo è ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale. Circa il 30% della dose è escreta nelle urine immodificata mentre il 60% della dose è escreta sotto forma di metabolita.

Il tramadolo è trasformato nel metabolita M1 attraverso *O*-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP2D6), e nel metabolita M2 attraverso *N*-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP3A). M1 viene ulteriormente metabolizzato attraverso *N*-demetilazione e coniugazione con acido glucuronico. L'emivita di eliminazione plasmatica di M1 è di 7 ore. Il metabolita M1 ha attività analgesica ed è più potente della molecola da cui proviene. La concentrazione plasmatica di M1 è molto inferiore a quella del tramadolo ed il contributo all'effetto clinico è improbabile si modifichi a seguito di somministrazioni ripetute.

Il paracetamolo viene prevalentemente metabolizzato nel fegato attraverso 2 principali vie di metabolizzazione epatica: glucuronidazione e sulfazione. La seconda via può essere rapidamente saturata a dosi superiori a quelle terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) è metabolizzata dal citocromo P450 in un intermedio attivo (*N*-acetilbenzochinonimina) che, nelle normali condizioni d'uso, viene rapidamente detossificato dal glutatone ridotto ed escreto nelle urine coniugato alla cisteina e all'acido mercapturico. Comunque, in caso di massivo sovradosaggio, la quantità di questo metabolita aumenta.

### Eliminazione

Il tramadolo ed i suoi metaboliti sono eliminati prevalentemente per via renale.

Nell'adulto, l'emivita del paracetamolo è approssimativamente di 2-3 ore. L'emivita è più breve nei bambini e leggermente più lunga nei neonati e nei pazienti cirrotici. Il paracetamolo è eliminato principalmente a seguito della formazione, dose dipendente, di derivati glucuro- e sulfo- coniugati. Una quantità inferiore al 9% di paracetamolo è escreta immodificata nelle urine. In caso di insufficienza renale, l'emivita di entrambi i componenti è prolungata.

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

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

Nella prole di ratti trattati per via orale con l'associazione tramadolo/paracetamolo, non sono stati osservati effetti teratogeni attribuibili al farmaco stesso.

È stato dimostrato che l'associazione tramadolo/paracetamolo è embriotossica e fetotossica nel ratto a dosi tossiche per la madre (50/434 mg/kg tramadolo/paracetamolo), pari, cioè, a 8,3 volte la massima dose terapeutica nell'uomo. Non sono stati osservati effetti teratogeni a questa dose. La tossicità per l'embrione ed il feto determina una diminuzione del peso del feto stesso e un aumento del numero di costole soprannumerarie. Dosi inferiori, che possono causare un effetto tossico meno grave nella madre (10/87 e 25/217 mg/kg tramadolo/paracetamolo) non hanno provocato effetti tossici nell'embrione o nel feto.

I risultati degli studi standard di mutagenesi non hanno rilevato un potenziale rischio genotossico del tramadolo nell'uomo.

I risultati dei test di carcinogenesi non suggeriscono un potenziale rischio del tramadolo nell'uomo.

Studi condotti sugli animali con dosi molto alte di tramadolo, hanno rilevato effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale associati a tossicità materna. La fertilità, la performance riproduttiva e lo sviluppo dei neonati non risultano modificati. Il tramadolo attraversa la barriera placentare. Nessun effetto sulla fertilità è stato osservato, dopo somministrazione orale di tramadolo con dosaggi fino a 50 mg /Kg nei ratti maschi e 75 mg/Kg nei ratti femmina.

Numerosi studi hanno evidenziato che paracetamolo, a dosi terapeutiche (cioè non tossiche), non presenta rilevanti rischi genotossici.

Studi a lungo termine in ratti e topi non hanno evidenziato effetti cancerogeni rilevanti per i dosaggi non epatotossici di paracetamolo.

Studi sugli animali e la grande esperienza clinica dimostrano che non vi sono evidenze di tossicità a livello riproduttivo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

#### Nucleo della compressa

amido di mais pregelatinizzato  
sodio amido glicolato (tipo A)  
cellulosa microcristallina (E460)  
magnesio stearato (E470b)

#### Rivestimento

ipromellosa (E464)  
titanio diossido (E171)  
macrogol 400  
ferro ossido giallo (E172)  
polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister (foglio bianco in PVC/PVDC, foglio in alluminio): 2 compresse rivestite con film (blister da 2 compresse) o 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 compresse rivestite con film (blister da 10 compresse), in una scatola.

Blister anti-bambini (foglio bianco in PVC/PVDC foglio di carta/Alluminio): 2 compresse rivestite con film (blister con due compresse) o 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 compresse rivestite con film (blister da 10 compresse), in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n° 043759012 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759024 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759036 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759048 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/A  
AIC n° 043759051 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759063 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759075 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759087 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 70 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759099 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 80 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759101 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759113 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n° 043759125 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759137 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759149 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759152 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759164 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759176 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759188 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759190 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 70 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759202 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 80 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759214 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL  
AIC n° 043759226 - 37,5mg/325 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister  
PVC/PVDC/CARTA/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09/12/2015

Data del rinnovo più recente:

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