

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tramadolo ABC 100 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

20 gocce (equivalenti a 0,5 ml) di soluzione contengono 50 mg di tramadolo cloridrato.

Eccipienti con effetto noto: saccarosio, glicole propilenico.

(il flacone da 10 ml è fornito di contagocce: 1 goccia corrisponde a 2,5 mg di tramadolo)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna selezionare la dose minima efficace. La dose giornaliera totale non deve superare i 400 mg di tramadolo cloridrato, tranne in speciali condizioni cliniche.

Salvo diversa prescrizione, Tramadolo ABC 100 mg/ml gocce orali, soluzione deve essere somministrato come segue:

Adulti ed adolescenti oltre i 12 anni:

50-100 mg di tramadolo cloridrato ogni 4-6 ore (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica con età superiore ad 1 anno:

La dose singola è di 1-2 mg/Kg di peso corporeo.

Non si devono eccedere i dosaggi giornalieri di 8 mg di sostanza attiva per kg di peso corporeo o i 400 mg di sostanza attiva in ogni caso.

Nota sul dosaggio di Tramadolo ABC 100 mg/ml gocce orali, soluzione in bambini oltre 1 anno di età.

Tabella del dosaggio in relazione al peso corporeo in bambini oltre 1 anno di età:

Età approssimativa	Peso corporeo	N° di gocce per singola dose (1-2 mg/Kg)
1 anno	10 Kg	4-8
3 anni	15 Kg	6-12
6 anni	20 Kg	8-16
9 anni	30 Kg	12-24
11 anni	45 Kg	18-36

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino a 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei soggetti anziani oltre i 75 anni, l'eliminazione del farmaco può essere più lenta. Perciò, se necessario, l'intervallo di somministrazione deve essere aumentato secondo le esigenze del paziente.

Pazienti con insufficienza renale/dialisi e compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

Tramadolo ABC 100 mg/ml gocce orali, soluzione, deve essere assunto con un po' di liquido o di zucchero, indipendentemente dai pasti.

Vedere la tabella sottostante per ulteriori dettagli.

Numero di gocce	Tramadolo cloridrato
1 goccia	2,5 mg
5 gocce	12,5 mg
10 gocce	25 mg
15 gocce	37,5 mg
20 gocce	50 mg
25 gocce	62,5 mg
30 gocce	75 mg
35 gocce	87,5 mg
40 gocce	100 mg

Durata della terapia

Tramadolo non va mai somministrato più a lungo di quanto assolutamente necessario. Se, in base al tipo ed alla gravità della malattia, è necessaria una terapia analgesica a lungo termine con Tramadolo ABC 100 mg/ml gocce orali, soluzione, bisogna effettuare dei controlli accurati e regolari (se necessario interrompendo temporaneamente la terapia) per stabilire se e in che misura è necessario continuare il trattamento.

4.3. Controindicazioni

Tramadolo ABC è controindicato:

- nell'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- nell'intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici, oppioidi o psicofarmaci
- nei pazienti in terapia con MAO-inibitori o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni (vedere paragrafo 4.5)
- nei pazienti con epilessia non adeguatamente controllata dal trattamento
- nell'utilizzo come terapia di disassuefazione da droghe.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tramadolo ABC deve essere usato solamente con particolare cautela nei pazienti con dipendenza dagli oppiacei, in caso di traumi cranici, shock, disturbi della coscienza di origine dubbia, disturbi del centro respiratorio o della funzionalità respiratoria, aumentata pressione intracranica.

Tramadolo ABC deve essere usato con cautela nei pazienti sensibili agli oppiacei.

L'uso concomitante di Tramadolo ABC e farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o sostanze correlate, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci ad azione sedativa deve essere riservata ai pazienti privi di alternativa terapeutica. Se si decide di prescrivere Tramadolo ABC in concomitanza a farmaci sedativi, si deve utilizzare la dose più bassa possibile di Tramadolo ABC e la durata della terapia deve essere la più breve possibile.

I pazienti vanno monitorati con attenzione per l'eventuale comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto si raccomanda fortemente di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Occorre cautela nel trattare pazienti con depressione respiratoria, quando vengono somministrati contemporaneamente farmaci che deprimono il SNC (vedere paragrafo 4.5) o quando i dosaggi raccomandati

vengono superati sensibilmente (vedere paragrafo 4.9) in quanto in tali casi l'insorgenza di depressione respiratoria non può essere esclusa.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (Central Sleep Apnea, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Sono state segnalate convulsioni nei pazienti trattati con tramadolo alle dosi raccomandate. Il rischio di convulsioni può aumentare quando le dosi di tramadolo superano la posologia massima giornaliera raccomandata (400 mg). Tramadolo, inoltre, può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in trattamento con altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con epilessia o a rischio di attacchi convulsivi devono essere trattati con tramadolo solo quando le condizioni cliniche lo impongono.

Sindrome da serotonina

La sindrome da serotonina, un'affezione potenzialmente letale, è stata segnalata in pazienti trattati con tramadolo in abbinamento ad altri agenti serotoninergici o tramadolo in monoterapia (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

Tra i sintomi della sindrome da serotonina possono annoverarsi alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome da serotonina, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi. La sospensione dei farmaci serotoninergici solitamente favorisce un rapido miglioramento.

Possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. Se un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza.

Nei pazienti con tendenza all'abuso di farmaci o alla farmaco-dipendenza, Tramadolo ABC può essere somministrato solo per brevi periodi, sotto stretto controllo medico. Tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti tossicodipendenti. Sebbene sia un agonista oppioide, tramadolo non è in grado di sopprimere i sintomi di astinenza da morfina.

Metabolismo del CYP2D6

Il tramadolo viene metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se il 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/Etiopica	29%
Afroamericana	da 3,4% a 6,5%
Asiatica	da 1,2% a 2%
Caucasica	da 3,6% a 6,5%
Greca	6%
Ungherese	1,9%
Nordeuropea	da 1% a 2%

Uso 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 la cui 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.

Insufficienza surrenalica

Gli analgesici oppioidi possono occasionalmente causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi di insufficienza surrenalica acuta o cronica possono includere ad esempio forte dolore addominale, nausea e vomito, pressione arteriosa bassa, stanchezza estrema, appetito ridotto e calo ponderale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Tramadolo ABC contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Tramadolo ABC contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per la dose da 50 mg (pari a 20 gocce), cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Tramadolo ABC contiene fino a 125 mg di glicole propilenico per dose pari a 20 gocce.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Tramadolo ABC non deve essere associato ad inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti trattati con MAO-inibitori nei 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppioide petidina, sono state osservate interazioni a livello del sistema nervoso centrale e della funzione respiratoria e cardiovascolare a rischio di vita per il paziente. Non possono essere escluse le stesse interazioni tra MAO-inibitori e Tramadolo ABC.

La somministrazione concomitante di Tramadolo ABC con altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale, compresi gli alcolici, può potenziare gli effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8). L'uso concomitante di oppioidi con farmaci sedativi come le benzodiazepine o sostanze correlate aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC.

La dose di Tramadolo ABC e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

I risultati degli studi di farmacocinetica finora disponibili, mostrano che in caso di somministrazione concomitante o precedente di cimetidina (inibitore enzimatico) sono improbabili interazioni clinicamente rilevanti.

La somministrazione concomitante o precedente di carbamazepina (induttore enzimatico) può diminuire l'effetto analgesico e ridurre la durata di azione del tramadolo.

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), 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.

L'uso terapeutico concomitante di tramadolo e farmaci serotoninergici, quali inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.3), antidepressivi triciclici e mirtazapina, può provocare la sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente letale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Deve essere usata cautela durante il trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (warfarin) data la segnalazione di incremento dell'INR con emorragie importanti ed ecchimosi in alcuni pazienti.

Altri farmaci, noti come inibitori del CYP3A4, quali ketoconazolo ed eritromicina, possono inibire il metabolismo del tramadolo (N demetilazione), e probabilmente anche del metabolita attivo O- demetilato. La rilevanza clinica di questa interazione non è stata ancora definitivamente studiata (vedere paragrafo 4.8). In un limitato numero di studi la somministrazione pre e post-intervento dell'antiemetico ondansetron, antagonista 5-HT₃, ha aumentato la richiesta di di tramadolo da parte di pazienti con dolore post- intervento.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi sugli animali hanno rivelato che il tramadolo a dosi molto elevate produce effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale. Tramadolo passa la barriera placentare. Non si hanno ancora dati sufficienti sulla sicurezza di tramadolo durante la gravidanza, pertanto Tramadolo ABC non deve essere usato durante la gravidanza della donna.

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

Allattamento:

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo assunto dalla madre viene escreto nel latte materno. Nell'immediata fase puerperale, per un dosaggio giornaliero materno per via orale fino a 400 mg, ciò corrisponde a una quantità media di tramadolo ingerito dai neonati allattati al seno pari al 3% della dose aggiustata per il peso della madre. Per questo motivo, tramadolo non deve essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria a seguito di una singola dose di tramadolo.

Fertilità:

Non ci sono sufficienti dati di fertilità nell'uomo. Studi sugli animali non evidenziano un effetto del tramadolo sulla fertilità nel maschio mentre mostrano effetti ad alte dosi nella femmina (vedere paragrafo 5.3).

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

Tramadolo ABC, anche se preso conformemente alle istruzioni, può causare effetti come sonnolenza o vertigini e di conseguenza pregiudicare le reazioni di chi guida e aziona macchine. Ciò vale specialmente in caso di associazione con alcool o con altre sostanze psicotrope.

4.8. Effetti indesiderati

Gli eventi avversi riportati più frequentemente sono nausea e vertigini, comparse entrambe in oltre il 10% dei pazienti.

La frequenza è definita come segue:

Molto comune: ≥ 10 ;

Comune: $\geq 1/100$ e $< 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$;

Raro: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$;

Molto raro: $< 1/10.000$;

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie cardiache.

Non comune: a carico della regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia). Questi effetti collaterali possono verificarsi soprattutto durante la somministrazione endovenosa ed in pazienti in condizioni di stress fisico;

Raro: bradicardia.

Esami diagnostici.

Raro: aumento della pressione arteriosa.

Patologie vascolari.

Non comune: a carico della regolazione cardiovascolare (ipotensione posturale o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti collaterali possono verificarsi soprattutto durante somministrazione endovenosa ed in pazienti in condizioni di stress fisico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione.

Raro: modifiche dell'appetito;
Frequenza non nota: ipoglicemia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche.

Raro: depressione respiratoria, dispnea. Se sono state nettamente superate le dosi raccomandate e se sono state somministrate contemporaneamente altre sostanze ad azione depressiva centrale (vedere paragrafo 4.5), può comparire depressione respiratoria. È stato osservato peggioramento dell'asma, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale;
Frequenza non nota: singhiozzo.

Patologie del sistema nervoso.

Molto comune: capogiri;
Comune: cefalea, sonnolenza;
Raro: disturbi del linguaggio, parestesie, tremore, convulsioni epilettiformi, contrazioni muscolari involontarie, incoordinazione motoria, sincope;
Non nota: sindrome da serotonina.
Le convulsioni possono presentarsi soprattutto dopo somministrazione di dosi elevate di tramadolo od in seguito a terapia concomitante con farmaci che possono abbassare la soglia epilettogena (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici.

Raro: allucinazioni, stato confusionale, disturbi del sonno, delirio, ansia ed incubi. Gli effetti indesiderati psichiatrici che possono comparire a seguito della somministrazione di tramadolo possono variare nel singolo individuo per tipo e gravità (in relazione a personalità e durata del trattamento). Essi comprendono modifiche dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), modifiche dell'attività (generalmente riduzione, occasionalmente aumento) e modifiche della capacità cognitive e sensoriali (per esempio del comportamento decisionale, disturbi della percezione).
Può comparire dipendenza. Sintomi da astinenza, simili a quelli da sospensione degli oppioidi, possono presentarsi come segue: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremori e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi osservati molto raramente dopo sospensione del tramadolo sono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del SNC (come confusione, allucinazioni, depersonalizzazione, disturbi della percezione, paranoia).

Patologie dell'occhio.

Raro: miosi, midriasi, visione confusa.

Patologie gastrointestinali.

Molto comune: nausea;
Comune: stipsi, secchezza delle fauci, vomito;
Non comune: conati di vomito, irritazione gastrointestinale (senso di tensione gastrica, gonfiore), diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

Comune: iperidrosi;
Non comune: reazioni cutanee (per esempio prurito, rash, orticaria).

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo.

Raro: debolezza muscolare.

Patologie epatobiliari.

In pochi casi isolati è stato osservato un incremento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

Patologie renali e urinarie.

Raro: disturbi della minzione (disuria e ritenzione urinaria).

Disturbi del sistema immunitario.

Raro: reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibili, edema angioneurotico) ed anafilassi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione.

Comune: senso di fatica.

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi: sostanzialmente, nelle intossicazioni con il tramadolo è da prevedere una sintomatologia simile a quella osservata con altri analgesici ad azione centrale (oppiacei). Essa comprende, in particolare, miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

È stata riferita anche la sindrome da serotonina

Trattamento: valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzione cardiaca e respiratoria a seconda della sintomatologia. In caso di depressione respiratoria l'antidoto è il naloxone. Negli esperimenti su animali, il naloxone non ha avuto effetto sulle convulsioni; in questi casi somministrare diazepam per via endovenosa.

In caso di intossicazione con formulazioni orali, l'eliminazione con carbone attivo o con lavanda gastrica è raccomandata solo nelle 2 ore successive all'ingestione di tramadolo, successivamente tali procedure possono essere utili solo in caso di ingestione di quantità eccezionalmente elevate di tramadolo o di formulazioni a rilascio prolungato.

Il tramadolo viene eliminato solo in piccola parte con l'emodialisi o l'emofiltrazione, quindi l'emodialisi o l'emofiltrazione da sole non sono i trattamenti adatti per l'intossicazione acuta da tramadolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici oppioidi. Codice ATC: N02AX02

Tramadolo è un analgesico oppiaceo ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori μ , δ e κ degli oppiacei con maggior affinità per i recettori μ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio di serotonina.

Il tramadolo ha un effetto antitussivo. Diversamente dalla morfina, il tramadolo non ha effetti sulla respirazione, quando somministrato nell'intervallo di dosi analgesiche. Parimenti non influisce sulla motilità gastrointestinale. Gli effetti sul sistema cardiovascolare tendono ad essere di lieve entità. La potenza di tramadolo è compresa da 1/10 a 1/6 rispetto a quella della morfina.

Popolazione pediatrica

Gli effetti della somministrazione di tramadolo per via parenterale ed enterale sono stati investigati in studi clinici che hanno coinvolto oltre 2000 pazienti pediatrici, di età compresa da neonati a 17 anni. In questi studi, le indicazioni terapeutiche per il trattamento del dolore includevano dolore dopo chirurgia (principalmente addominale), estrazione dentaria, fratture, ustioni e traumi, così come altre condizioni dolorose che necessitavano di un trattamento antidolorifico per almeno 7 giorni.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il tempo di raggiungimento del C_{max} per Tramadolo gocce orali soluzione è di 1 ora. Tramadolo possiede un'elevata affinità per i tessuti ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 20%. Tramadolo oltrepassa la barriera emato-encefalica e quella placentare. Quantità molto piccole della sostanza e del suo O-demetil-derivato si trovano nel latte materno (rispettivamente 0,1% e 0,02% della dose somministrata).

L'inibizione di uno o di entrambi i tipi degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di tramadolo può alterare la concentrazione plasmatica di tramadolo o del suo metabolita attivo.

L'eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi completamente per via renale.

L'escrezione urinaria cumulativa è il 90% della radioattività totale della dose somministrata. L'emivita di eliminazione $t_{1/2\beta}$ è di circa 6 h, indipendentemente dalla via di somministrazione. Nei pazienti oltre i 75 anni, essa può aumentare di un fattore approssimativamente pari a 1,4. In caso di funzionalità epatica o renale compromessa, si ha un modesto prolungamento dell'emivita.

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica sono state determinate emivite di eliminazione di $13,3 \pm 4,9$ h (tramadolo) e $18,5 \pm 9,4$ h (O-demetiltramadolo), valore massimo rispettivamente di 22,3 h e 36 h. Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 5 ml/min) i valori furono di $11 \pm 3,2$ h e $16,9 \pm 3$ h, valore massimo rispettivamente di 19,5 e 43,2 h.

Nell'uomo il tramadolo è metabolizzato essenzialmente tramite demetilazione in N e in O e coniugazione dei prodotti della demetilazione in O con l'acido glucuronico. Solo l'O-demetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Per gli altri metaboliti, dal punto di vista quantitativo, vi sono notevoli differenze interindividuali. Nell'urina sono stati finora trovati 11 metaboliti. La sperimentazione sugli animali ha mostrato che l'O-demetiltramadolo ha una potenza 2-4 volte superiore a quella della sostanza madre. La sua emivita $T_{1/2\beta}$ (in volontari sani) è di 7,9 h (da 5,4 a 9,6 h) e approssimativamente uguale a quella del tramadolo.

Nell'intervallo delle dosi terapeutiche, il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare.

La relazione tra concentrazioni sieriche ed effetto analgesico è dose-dipendente, tuttavia con notevoli variazioni da caso a caso. Di solito è efficace una concentrazione sierica di 100-300 ng/ml.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici di tramadolo e del O-demetiltramadolo dopo somministrazioni sia singole che ripetute per via orale in soggetti con età compresa fra 1 e 16 anni, erano risultati simili a quelli negli adulti, tenendo in considerazione gli aggiustamenti di dose in base al peso corporeo, ma con una maggiore variabilità fra soggetti, nei bambini di 8 anni d'età al di sotto di tale età.

In bambini di età inferiore ad 1 anno, i parametri farmacocinetici di tramadolo e O-demetiltramadolo sono stati studiati ma non completamente caratterizzati. Le informazioni ottenute da studi che includevano questa fascia d'età, indicano che il tasso di formazione di O-demetiltramadolo attraverso il CYP2D6 aumenta costantemente nei neonati che i livelli di attività del CYP2D6 dell'adulto vengano raggiunti intorno ad 1 anno d'età. Inoltre l'imaturità dei sistemi di glucuronizzazione e della funzionalità renale, possono portare ad un rallentamento dell'eliminazione e all'accumulo di O-demetiltramadolo nei bambini al di sotto di 1 anno d'età.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazioni orali e parenterali ripetute di tramadolo per 6-26 settimane a ratti e cani e dopo somministrazioni orali a cani per 12 mesi, non sono evidenziate modificazioni, imputabili al farmaco, degli esami ematologici, di chimica clinica ed istologici. Solo con dosi elevate, notevolmente superiori alle dosi terapeutiche, si sono manifestati dei sintomi a carico del sistema nervoso centrale: agitazione, salivazione, convulsioni e riduzione dell'incremento ponderale. Ratti e cani hanno tollerato, rispettivamente, dosi orali di 20 mg/Kg e 10 mg/Kg di peso corporeo e cani dosi rettali di 20 mg/Kg di peso corporeo, senza alcuna reazione.

Nei ratti, dosi di tramadolo a partire da 50 mg/Kg/giorno hanno provocato effetti tossici nelle femmine gravide ed un aumento della mortalità neonatale. Nella prole si sono manifestati ritardi della crescita quali alterazioni dell'ossificazione e di apertura ritardata della vagina e degli occhi. La fertilità dei maschi non ha subito alcuna alterazione. Nelle femmine, dopo somministrazione di dosi elevate (a partire da 50 mg/Kg/giorno) si è constatata una minor percentuale di gravidanze. Nei conigli, a partire da 125 mg/Kg si sono manifestati effetti tossici nelle femmine gravide ed anomalie dello scheletro nella prole.

In alcuni test in vitro sono stati evidenziati effetti mutageni. Le ricerche in vivo non hanno rilevato effetti di questo tipo. In base alle conoscenze attualmente disponibili il tramadolo si può classificare come sostanza non mutagena.

Studi relativi al potenziale cancerogeno del tramadolo cloridrato sono stati effettuati su ratti e topi. Lo studio sui ratti non ha evidenziato alcun aumento dell'incidenza di tumori imputabile al farmaco. Nello studio sui topi sono stati constatati un'aumentata incidenza di adenomi delle cellule epatiche in animali di sesso maschile (aumento non significativo, dose-dipendente, a partire da 15 mg/Kg) ed un aumento dei tumori polmonari in animali di sesso femminile in tutti i gruppi di dosi (significativo, ma non dose-dipendente).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarosio, glicole propilenico, glicerolo, sodio ciclamato, sodio saccarinato, potassio sorbato, macroglicerol idrossistearato, essenza menta, aroma anice, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota

6.3. Periodo di validità

3 anni

Il medicinale deve essere utilizzato entro 21 mesi dalla prima apertura del flacone. Il prodotto residuo deve essere eliminato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione,

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato con contagocce in polietilene e chiusura child proof.

Flacone da 10 ml di gocce orali, soluzione 100 mg/ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flacone è dotato di chiusura di sicurezza che lo protegge da manipolazioni di bambini. Per aprire: premere sul tappo e girarlo. Per far uscire le gocce bisogna tenere il flacone capovolto (con apertura in basso) in posizione verticale. Dopo l'uso chiudere il flacone con il tappo che deve essere girato fino a chiusura ermetica.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tramadolo ABC 100 mg/ml gocce orali, soluzione – flacone 10 ml con contagocce AIC 037941010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO