

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tramadolo GERMED 100 mg compresse a rilascio prolungato  
Tramadolo GERMED 150 mg compresse a rilascio prolungato  
Tramadolo GERMED 200 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 100 mg di tramadolo cloridrato.  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 150 mg di tramadolo cloridrato.  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 200 mg di tramadolo cloridrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Le compresse a rilascio prolungato di Tramadolo GERMED 100 mg sono compresse di colore bianco sporco, rotonde e biconvesse dal diametro di 9,1 mm.

Le compresse a rilascio prolungato di Tramadolo GERMED 150 mg sono compresse di colore bianco sporco, a forma di capsula, della lunghezza di 14,3 mm.

Le compresse a rilascio prolungato di Tramadolo GERMED 200 mg sono compresse di colore bianco sporco, a forma di capsula, della lunghezza di 17,1 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore da moderato a intenso.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

La dose deve essere adattata alla intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. Si deve scegliere generalmente la dose più bassa con efficacia analgesica.

Se non diversamente prescritto, Tramadolo GERMED compresse a rilascio prolungato deve essere assunto nel seguente modo:

##### *Adulti e adolescenti al di sopra dei dodici anni*

La dose abituale iniziale è 50 - 100 mg di tramadolo cloridrato due volte al giorno, la mattina e la sera.

Se il sollievo del dolore è insufficiente, la dose può essere aumentata fino a 150 mg o 200 mg di tramadolo cloridrato due volte al giorno.

Per dosi non praticabili con questo dosaggio, sono disponibili altri dosaggi di questo medicinale.

Le compresse a rilascio prolungato di Tramadolo GERMED devono essere assunte deglutendole intere, senza romperle o masticarle, indipendentemente dai pasti, con una quantità sufficiente di liquidi.

La dose giornaliera non deve superare 400 mg di principio attivo, tranne in speciali condizioni cliniche.

In nessun caso Tramadolo GERMED deve essere assunto per un periodo superiore a quello strettamente necessario.

Nel caso in cui sia necessario - per natura e gravità della malattia - un trattamento a lungo termine per il dolore, il paziente deve essere monitorato regolarmente e con attenzione (se necessario interrompendo il trattamento stesso) per stabilire se e in quale misura sia necessario un ulteriore trattamento.

#### *Popolazione pediatrica*

Tramadolo GERMED non è adatto per la somministrazione ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

#### *Pazienti anziani*

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti anziani fino ai 75 anni di età che non presentano insufficienza renale o epatica clinicamente manifesta.

Nei pazienti anziani oltre i 75 anni di età, l'eliminazione può essere prolungata. In tal caso, se necessario l'intervallo tra una somministrazione e l'altra deve essere prolungato secondo le esigenze del paziente.

#### *Insufficienza renale / dialisi e compromissione epatica*

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

#### *Metodo di somministrazione*

Uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

Tramadolo GERMED compresse a rilascio prolungato è controindicato nei seguenti casi:

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Tramadolo GERMED può essere assunto solo con particolare cautela nei pazienti con dipendenza da oppiacei, in caso di trauma cranico, shock, diminuzione del livello di coscienza di origine incerta, disturbi del centro respiratorio o della funzione respiratoria, aumento della pressione intracranica.

Il medicinale deve essere assunto solo se usato con cautela nei pazienti sensibili agli oppiacei.

Deve essere prestata cautela in pazienti a rischio di depressione respiratoria, o che assumono in concomitanza farmaci deprimenti il SNC (vedere paragrafo 4.5) o se il dosaggio raccomandato è notevolmente superato (vedere paragrafo 4.9), poiché la depressione respiratoria non può essere esclusa in queste situazioni.

Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti trattati con tramadolo alle dosi raccomandate. Il rischio può aumentare quando le dosi di tramadolo superano la dose giornaliera massima raccomandata (400 mg).

Inoltre, tramadolo può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti che assumono altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5). I pazienti epilettici o suscettibili a crisi epilettiche devono essere trattati con tramadolo solo quando le condizioni cliniche lo impongono.

Il tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza. In caso di uso a lungo termine, possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica. Nei pazienti con tendenza all'abuso di farmaci o alla farmacodipendenza, il trattamento con Tramadolo GERMED deve essere somministrato solo per brevi periodi sotto stretto controllo medico.

Il tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei pazienti con dipendenza da oppiacei. Sebbene sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non è in grado di sopprimere i sintomi di astinenza da morfina.

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Tramadolo GERMED 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'oppiode petidina, sono state osservate interazioni a livello del sistema nervoso centrale e della funzione respiratoria e cardiovascolare pericolose per la vita del paziente. Non possono essere escluse le stesse interazioni tra MAO-inibitori e Tramadolo GERMED durante il trattamento con Tramadolo GERMED.

La somministrazione concomitante di Tramadolo GERMED con altri medicinali ad azione centrale, compreso l'alcool, può potenziare gli effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8).

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

La somministrazione concomitante o precedente di carbamazepina (induttore enzimatico) può diminuire l'efficacia analgesica e ridurre la durata dell'azione.

L'impiego concomitante di agonista mista /antagonista (ad esempio buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadolo non è consigliato, in quanto in tali circostanze l'effetto analgesico di un agonista puro può essere teoricamente ridotto.

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli

antipsicotici e di altri medicinali (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante.

L'uso terapeutico concomitante di tramadolo e farmaci serotoninergici, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninergica.

Segni di sindrome da serotonina possono essere osservati quando si ha:

- clono spontaneo
- clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- tremore ed iperreflessia
- ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare.

La sospensione dei farmaci serotoninergici determina di solito un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

Il trattamento concomitante di tramadolo e derivati cumarinici (ad esempio warfarin) deve essere valutato con cautela visti l'aumento dei valori dell'INR e ecchimosi segnalati in alcuni pazienti.

Altre sostanze attive, conosciute come inibitori del CYP3A4, quali il ketoconazolo e l'eritromicina, possono inibire il metabolismo del tramadolo (N-demetilazione), e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. La rilevanza clinica di questa interazione non è stata studiata (vedere paragrafo 4.8).

In un limitato numero di studi la somministrazione pre- o post-intervento dell'antiemetico ondansetrone, antagonista 5-HT<sub>3</sub>, ha aumentato la richiesta di tramadolo da parte di pazienti con dolore post-intervento.

#### **4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento**

Studi sugli animali hanno mostrato che il tramadolo a dosi molto elevate produce effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale.

Non sono stati osservati effetti teratogeni. Il tramadolo attraversa la placenta. I dati disponibili sulla sicurezza del tramadolo nelle donne in gravidanza non sono adeguati. Pertanto, Tramadolo GERMED non deve essere usato in gravidanza.

Il tramadolo - somministrato prima o durante il parto - non influisce sulla contrattilità uterina. Nei neonati può indurre variazioni nella frequenza respiratoria di solito non clinicamente rilevanti. L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad una sindrome di astinenza neonatale.

Durante l'allattamento al seno circa 0,1 % della dose somministrata è escreta nel latte materno. Tramadolo GERMED non è raccomandato durante l'allattamento al seno. Dopo singola somministrazione di tramadolo, di solito non è necessario sospendere l'allattamento al seno.

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

Tramadolo GERMED, anche se preso conformemente alle istruzioni, può causare effetti come sonnolenza e vertigini e di conseguenza può compromettere le reazioni di chi guida e aziona macchine. Ciò avviene in particolare se assunto in associazione con altre sostanze psicotrope e con alcool.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono nausea e vertigini, entrambe frequenti in più del 10% dei pazienti.

La frequenza è definita come segue:

Molto comune:  $\geq 1/10$

Comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Non comune:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/100$

Molto raro:  $< 1/10.000$

Non nota: Non può essere definita sulla base dei dati disponibili

*Patologie cardiovascolari:*

*Non comune:* effetti sulla regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Tali effetti indesiderati possono verificarsi soprattutto nel caso di somministrazione endovenosa e nei pazienti sottoposti a stress fisico.

*Raro:* bradicardia, aumento della pressione sanguigna.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Non nota:* ipoglicemia

*Patologie del sistema nervoso:*

*Molto comune:* capogiri

*Comune:* cefalea, sonnolenza

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

*Non nota:* disturbi del linguaggio.

La depressione respiratoria può manifestarsi qualora vengano superate considerevolmente le dosi raccomandate e vengano somministrati contemporaneamente farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5).

Le convulsioni epilettiformi si sono manifestate principalmente dopo somministrazione di dosi elevate di tramadolo o in seguito a trattamento concomitante con farmaci che abbassano la soglia convulsiva o che inducono essi stessi convulsioni cerebrali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

*Disturbi psichiatrici:*

*Raro:* allucinazioni, confusione, ansia, disturbi del sonno e incubi, delirio. Le reazioni avverse psichiatriche che possono verificarsi in seguito alla somministrazione di Tramadolo GERMED variano da individuo a individuo in termini di intensità e tipo (in funzione della personalità e della durata del trattamento). Essi comprendono modificazioni dell'umore (di solito euforia, occasionalmente disforia), modificazioni dell'attività (di solito diminuzione, occasionalmente aumento) e modificazioni della capacità cognitiva e sensoriale (per esempio del comportamento decisionale, disturbi della percezione).

Può comparire dipendenza.

*Patologie dell'occhio:*

*Raro:* visione offuscata, miosi.

*Non nota:* midriasi

*Patologie respiratorie:*

*Raro:* dispnea

È stato segnalato un peggioramento dell'asma, sebbene la relazione causale non sia stata stabilita.

*Patologie gastrointestinali*

*Molto comune:* nausea

*Comune:* vomito, costipazione, bocca secca

*Non comune:* conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione sullo stomaco, sensazione di gonfiore), diarrea.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

*Comune:* sudorazione

*Non comune:* reazioni cutanee (per esempio prurito, eruzione cutanea, orticaria).

*Patologie del sistema muscoloscheletrico:*

*Raro:* debolezza motoria.

*Patologie epatobiliari:*

In pochi casi isolati è stato segnalato un aumento dei valori enzimatici del fegato dopo l'uso terapeutico di tramadolo.

*Patologie renali ed urinarie:*

*Raro:* disturbi della minzione (difficoltà ad urinare, disuria e ritenzione urinaria).

*Patologie sistemiche:*

*Comune:* affaticamento

*Raro:* reazioni allergiche (per es. dispnea, broncospasmo, sibili, edema angioneurotico) e anafilassi.

I sintomi che si verificano con la cessazione della somministrazione del farmaco, simili a quelli che compaiono nella sindrome di astinenza da oppioidi, possono essere: 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 (per es. confusione, delusioni, depersonalizzazione, derealizzazione, paranoia).

## **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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Sostanzialmente, nelle intossicazioni da tramadolo la sintomatologia è simile a quella degli altri analgesici ad azione centrale (oppiacei). Essa comprende, in particolare, miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, disturbi dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e, depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

### Trattamento

Valgono le seguenti misure generali d'emergenza:

Mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzionalità cardiaca e respiratoria a seconda della sintomatologia.

In caso di depressione respiratoria l'antidoto è il naloxone. Negli esperimenti su animali, il naloxone si è dimostrato inefficace contro le convulsioni. In questi casi si deve somministrare il diazepam per via endovenosa.

In caso di intossicazione orale, il trattamento con carbone attivo o la lavanda gastrica è raccomandato solamente se effettuati entro due ore dall'assunzione di tramadolo. Lo svuotamento gastrico dopo un tempo maggiore può essere utile in caso di intossicazione eccezionale con voluminosi quantitativi di farmaci a rilascio prolungato.

Il tramadolo viene eliminato dal plasma solo in piccola parte con emodialisi o emofiltrazione. Di conseguenza, nel caso di una intossicazione acuta da tramadolo, il trattamento esclusivo con emodialisi o emofiltrazione non è adatto per la disintossicazione.

## 5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

- **Categoria farmacoterapeutica:** *Altri oppioidi*; Codice ATC N 02 AX 02

Il tramadolo è un analgesico oppiaceo ad azione centrale. È un agonista parziale, non selettivo dei recettori  $\mu$ ,  $\delta$ , e  $\kappa$  degli oppiacei con maggiore affinità per i recettori  $\mu$ . 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.

Contrariamente alla morfina, il tramadolo non ha effetto deprimente sulla respirazione per una larga gamma di dosi analgesiche.

Inoltre non influisce sulla motilità gastrointestinale.

Parimenti gli effetti sul sistema cardiovascolare tendono ad essere di lieve entità.

La potenza del tramadolo è indicata nell'ordine da 1/10 a 1/6 di quella della morfina.

### Popolazione pediatrica

Sono stati analizzati gli effetti della somministrazione enterale e parenterale di tramadolo in studi clinici che hanno coinvolto più di 2000 pazienti pediatrici di età compresa tra la nascita e 17 anni di età.

Le indicazioni per il trattamento del dolore studiati in quegli studi hanno incluso il dolore dopo un intervento chirurgico (soprattutto addominale), dopo estrazioni dentarie chirurgiche, il dolore dovuto a fratture, ustioni e traumi, nonché altre

condizioni dolorose che potrebbero richiedere un trattamento analgesico per almeno 7 giorni.

Alle dosi singole fino a 2 mg / kg o dosi multiple fino a 8 mg / kg al giorno (fino ad un massimo di 400 mg al giorno) l'efficacia di tramadolo è risultata essere superiore al placebo e superiore o uguale al paracetamolo, nalbufina, petidina o morfina a basse dosi. Le prove condotte hanno confermato l'efficacia del tramadolo. Il profilo di sicurezza di tramadolo è risultato simile nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Più del 90% del tramadolo viene assorbito dopo la somministrazione orale.

La biodisponibilità assoluta media è approssimativamente pari al 70% indipendentemente dall'assunzione concomitante di cibo.

La differenza tra tramadolo assorbito e quello non metabolizzato disponibile è probabilmente dovuta al basso effetto di primo passaggio. L'effetto di primo passaggio dopo la somministrazione orale è pari ad un massimo del 30% .

Il tramadolo ha un'alta affinità tessutale ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l).

Il legame alle proteine plasmatiche è pari circa al 20%.

Dopo la somministrazione di Tramadolo GERMED 100 mg compresse a rilascio prolungato il picco della concentrazione plasmatica  $C_{max}$   $141 \pm 40$  ng/ml viene raggiunto dopo 4,9 ore. Dopo la somministrazione di Tramadolo GERMED 200 mg compresse a rilascio prolungato la  $C_{max}$   $260 \pm 62$  ng/ml viene raggiunto dopo 4,8 ore.

Il tramadolo supera la barriera emato-encefalica e placentare. Quantità minime di principio attivo e del derivato O-demetilato sono state individuate nel latte materno (0,1% e 0,02% rispettivamente della dose assunta).

L'emivita di eliminazione  $t_{1/2\beta}$  è circa di 6 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione. Nei pazienti oltre i 75 anni di età il tempo di emivita può essere prolungato secondo un fattore di circa 1,4.

Nell'uomo il tramadolo viene principalmente metabolizzato mediante N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti O-demetilati con acido glucuronico. Soltanto il tramadolo O-demetilato è farmacologicamente attivo. Ci sono considerevoli differenze quantitative interindividuali tra gli altri metaboliti. Finora sono stati evidenziati 11 metaboliti nelle urine. Gli esperimenti effettuati sugli animali hanno mostrato che il tramadolo O-demetilato è più potente del farmaco parente secondo un fattore di 2-4. La sua emivita  $t_{1/2\beta}$  ( 6 volontari sani) è 7,9 ore (intervallo 5,4 -9,6 ore) è approssimativamente quella del tramadolo.

L'inibizione di uno o entrambi gli isoenzimi del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, coinvolti nel metabolismo del tramadolo può influenzare la concentrazione plasmatica del tramadolo o dei suoi metaboliti attivi. Finora, non sono state segnalate interazioni clinicamente rilevanti.

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono quasi completamente eliminati per via renale. La escrezione urinaria cumulativa è pari al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In caso di compromissione della funzionalità epatica e renale l'emivita può essere leggermente prolungata. Nei pazienti affetti da cirrosi epatica sono state determinate emivite di eliminazione di  $13,3 \pm 4,9$  ore (tramadolo) e  $18,5 \pm 9,4$  ore (tramadolo O-demetilato), e in un caso estremo rispettivamente di 22,3 ore e 36 ore. Nei pazienti con insufficienza renale



(rimozione della creatinina <5 ml/min) i valori riscontrati sono stati di  $11 \pm 3,2$  ore e  $16,9 \pm 3$  ore, e in un caso estremo rispettivamente 19,5 ore e 43,2 ore. Il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare entro l'intervallo delle dosi terapeutiche.

La correlazione tra le concentrazioni sieriche e l'effetto analgesico è dose dipendente, ma varia in modo considerevole in casi isolati. Di solito, una concentrazione sierica di 100-300 ng/ml è efficace.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tramadolo e O-demetiltramadolo dopo somministrazione orale di una dose singola e di una dose multipla a soggetti di età compresa tra 1 anno e 16 anni è risultata in generale simile a quella degli adulti, quando l'aggiustamento della dose è effettuato in base al peso corporeo, ma con una maggiore variabilità inter-soggetto nei bambini di età uguale o inferiore agli 8 anni.

La farmacocinetica di tramadolo e O-demetiltramadolo è stata studiata nei bambini al di sotto di 1 anno di età ma non sono stata completamente caratterizzata.

Informazioni da studi che includono questo gruppo di età indicano che il tasso di formazione di O-demetiltramadolo attraverso il CYP2D6 aumenta continuamente nei neonati e si presume che i livelli di attività del CYP2D6 negli adulti siano raggiunti a circa 1 anno di età. Inoltre, i sistemi di glucuronazione immaturi e la funzione renale immatura possono provocare la lenta eliminazione e l'accumulo di O-demetiltramadolo nei bambini di età inferiore a 1 anno di età.

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

Dopo somministrazioni ripetute di tramadolo per via orale e parenterale per un periodo di 6-26 settimane a ratti e cani, e somministrazione orale per un periodo di 12 mesi a cani, non si è verificata alcuna variazione dovuta al farmaco negli esperimenti ematologici, clinico - chimici e istologici.

Solo dopo somministrazioni di dosi elevate, molto superiori alle dosi terapeutiche, si sono verificati sintomi a carico del sistema nervoso centrale: agitazione, salivazione, convulsione, e riduzione dell'incremento ponderale.

Ratti e cani tollerano una dose orale di 20 mg/kg rispetto ai 10 mg/kg di peso corporeo rispettivamente, i cani tollerano anche la dose per via rettale di 20 mg /per kg di peso corporeo senza alcuna reazione.

Nei ratti, dosi di tramadolo a partire da 50 mg/kg al giorno causano intossicazione nelle madri e 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 minore percentuale di gravidanze. Nei conigli, a partire da 125 mg/kg/giorno si sono manifestati effetti tossici nelle femmine gravide ed anomalie dello scheletro nella prole.

In alcuni test *in vitro* sono stati evidenziati effetti mutageni.

Negli esperimenti *in vivo* non ci sono state indicazioni di effetti mutageni.

Sulla base delle conoscenze finora disponibili, il tramadolo si può classificare come sostanza non mutagena.

Sono stati effettuati esperimenti su ratti e topi riguardo il potenziale cancerogeno del tramadolo cloridrato. Lo studio sui ratti non ha evidenziato alcun aumento dell'incidenza di tumori correlato 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**

Calcio fosfato dibasico diidrato (E341),  
Idrossipropilcellulosa (E463),  
Silice colloidale anidra (E551),  
Magnesio stearato (E470b).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Contenitore delle compresse PP/PE: 6 mesi dalla prima apertura.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in PVC trasparente/Alluminio in scatole di cartone in confezioni da 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 e 500 compresse.

Blister in PVC opalescente/Alluminio in scatole di cartone in confezioni da 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 e 500 compresse.

Contenitore della compressa in polipropilene con chiusura di sicurezza in polietilene contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 e 500 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

GERMED Pharma S.r.l.

Via Venezia, 2

20834 Nova Milanese (MB)

Italia

## **8 NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC N. 037133016 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/PVC

AIC N. 037133028 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/PVC

AIC N. 037133030 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/PVC

AIC N. 037133042 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/PVC

AIC N. 037133055 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133067 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133079 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133081 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133093 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133105 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133117 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133129 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 500 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133131 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133143 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133156 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133168 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133170 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133182 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133194 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133206 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133218 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 500 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133220 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133232 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133244 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133257 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133269 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133271 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133283 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in blister AL/PVC  
AIC N. 037133295 "200mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in blister AL/PVC

AIC N. 037133307 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 500 compresse in blister AL/PVC

AIC N. 037133319 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133321 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133333 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133345 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133358 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133360 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133372 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133384 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133396 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133408 "100 mg compresse a rilascio prolungato" 500 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133410 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133422 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133434 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133446 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133459 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133461 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133473 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133485 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133497 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133509 "150 mg compresse a rilascio prolungato" 500 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133511 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133523 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133535 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133547 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133550 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133562 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133574 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133586 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133598 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in tubo sicuritainer PP

AIC N. 037133600 "200 mg compresse a rilascio prolungato" 500 compresse in tubo sicuritainer PP

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

Determinazione 367 del 21/12/2006/GU 9 del 12/01/2007

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