

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAMALIN 100 mg compresse a rilascio prolungato  
TRAMALIN 150 mg compresse a rilascio prolungato  
TRAMALIN 200 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **TRAMALIN 100 mg compresse a rilascio prolungato**

Ogni compressa contiene 100 mg di tramadolo cloridrato

#### **TRAMALIN 150 mg compresse a rilascio prolungato**

Ogni compressa contiene 150 mg di tramadolo cloridrato

Eccipiente con effetto noto:

Colorante Tartrazina (E 102) 0,264 mg

#### **TRAMALIN 200 mg compresse a rilascio prolungato**

Ogni compressa contiene 200 mg di tramadolo cloridrato

Eccipiente con effetto noto:

Colorante Tartrazina (E 102) 1,407 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

#### **TRAMALIN 100 mg compresse a rilascio prolungato**

Compresse rivestite con film rotonde, bianche, biconvesse prive di linea di frattura

#### **TRAMALIN 150 mg compresse a rilascio prolungato**

Compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, oblunghe con linea di frattura

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

#### **TRAMALIN 200 mg compresse a rilascio prolungato**

Compresse rivestite con film di colore giallo, oblunghe con linea di frattura

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore di media e forte intensità.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### **Posologia**

La dose deve essere adattata all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace per l'analgesia. Non si deve superare la dose totale giornaliera di 400 mg di tramadolo cloridrato, salvo che in speciali circostanze cliniche.

Si raccomanda di titolare lentamente il dosaggio per minimizzare gli effetti indesiderati transitori. La dose è ritenuta appropriata se si ottiene un controllo del dolore sufficiente senza effetti indesiderati o con effetti almeno tollerabili per tutto l'intervallo di dose.

Salvo diversa prescrizione, Tramalin deve essere somministrato come segue:

*Adulti ed adolescenti (di età superiore a 12 anni):*

La dose iniziale abituale è di 100 mg di tramadolo cloridrato due volte al giorno, al mattino ed alla sera. Se il sollievo del dolore è insufficiente la dose deve essere aumentata a 150 o 200 mg di tramadolo cloridrato due volte al giorno.

Tramalin non deve mai essere impiegato più a lungo di quanto necessario per controllare il dolore. Se la natura e la severità della malattia di base rendono necessario un controllo prolungato del dolore, tale necessità di terapia continuativa con Tramalin deve essere attentamente valutata ad intervalli regolari (vale a dire con pause nel trattamento).

#### ***Popolazione pediatrica***

Tramalin non è adatto per bambini di età inferiore a 12 anni.

#### ***Anziani***

Di solito non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti fino ai 75 anni senza manifestazioni cliniche di insufficienza epatica o renale. Nei pazienti anziani oltre i 75 anni il tempo di eliminazione può essere prolungato. Quindi, se necessario l'intervallo tra le dosi deve essere allungato in base ai requisiti del paziente.

#### ***Pazienti con insufficienza renale/dialisi e compromissione epatica***

In pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione di tramadolo è ritardata. In questi pazienti il prolungamento dell'intervallo delle dosi deve essere attentamente considerato in base ai requisiti dei pazienti. Tramalin non è raccomandato nei casi di grave insufficienza renale e/o epatica.

#### **Modo di somministrazione**

Uso orale.

TRAMALIN compresse a rilascio prolungato deve essere preso a intervalli di 12 ore e le compresse devono essere ingerite intere con un'abbondante quantità di liquido e non devono essere masticate. Il tramadolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

### **4.3. Controindicazioni**

Tramalin è controindicato in:

- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- intossicazione acuta da alcool, ipnotici o altri analgesici, oppiacei o altri farmaci psicotropi;
- pazienti in trattamento con MAO Inibitori o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni (vedere paragrafo 4.5);
- pazienti con epilessia non adeguatamente controllata durante il trattamento;
- uso nel trattamento dell'astinenza da farmaci.

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

Tramalin può essere usato ma solo con particolare cautela in pazienti con dipendenza da oppioidi, pazienti con trauma cranico, shock, ridotto livello di coscienza di eziologia sconosciuta, disturbi del centro respiratorio o della funzione respiratoria, aumento della pressione intracranica.

Il tramadolo deve essere usato con cautela nei pazienti con dipendenza da oppiacei.

È necessaria cautela quando si trattano pazienti con disturbi del centro respiratorio e della funzione respiratoria o in concomitanza alla somministrazione di farmaci depressivi del Sistema Nervoso

Centrale (vedere paragrafo 4.5) o quando si supera la dose raccomandata in maniera significativa (vedere paragrafo 4.9) poiché non può essere esclusa depressione respiratoria.

Sono state segnalate convulsioni in pazienti trattati con tramadolo a dosi terapeutiche. Il rischio può aumentare quando le dosi di tramadolo cloridrato superano la posologia massima giornaliera

raccomandata (400 mg). Inoltre, tramadolo può aumentare il rischio di attacchi epilettici in pazienti in trattamento concomitante con altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5). I pazienti con epilessia o coloro che tendono a manifestare convulsioni devono essere trattati con tramadolo solo in caso di effettiva necessità.

Si può sviluppare tolleranza e dipendenza fisica e psichica, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine. In pazienti con tendenza all'abuso di farmaci o alla farmaco-dipendenza il trattamento con tramadolo deve essere somministrato per periodi brevi e sotto stretta supervisione medica.

Se un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose prevenire i sintomi di astinenza.

Tramalin non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti dipendenti da oppiacei. Sebbene tramadolo sia un agonista oppioide, non è in grado di sopprimere i sintomi di astinenza da morfina.

#### **Avvertenze sull'agente colorante**

Tramalin 150 e 200 mg compresse a rilascio prolungato contiene tartrazina (E 102) un colorante che può provocare reazioni allergiche.

#### **Altre precauzioni:**

Insufficienza epatica e/o renale

È raccomandata cautela nell'uso di tramadolo in pazienti con insufficienza epatica o renale (vedere anche paragrafo 4.2).

#### **Metabolismo di CYP2D6**

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 tale carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra-rapido esiste il rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche ai 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:

<b>Popolazione</b>	<b>Prevalenza %</b>
Africana/Etiope	29%
Afro-Americana	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%
Nord Europea	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 in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui patologie neuromuscolari, gravi patologie cardiache o respiratorie, infezioni delle vie aeree superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche complesse. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da oppioidi.

*Rischio dovuto all'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati:*

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

I pazienti devono essere seguiti da vicino per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. In tal senso, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro di fare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Tramadolo non deve essere associato a MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti in trattamento con MAO inibitori nei 14 giorni precedenti l'uso dell'oppiode petidina sono state osservate interazioni pericolose per la vita, sul sistema nervoso centrale e sulla funzione respiratoria e cardiovascolare. Le stesse interazioni non possono essere escluse durante il trattamento con Tramalin.

La terapia concomitante con Tramalin e altri medicinali depressivi del sistema nervoso centrale incluso l'alcool può potenziare gli effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8).

*Medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati:*

L'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto additivo di depressione del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

I risultati di studi di farmacocinetica hanno finora dimostrato che con la somministrazione concomitante o precedente di cimetidina (inibitore enzimatico) è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti. La somministrazione simultanea o precedente di carbamazepina (induttore enzimatico) può ridurre l'effetto analgesico e abbreviare la durata d'azione.

Tramadolo può indurre convulsioni e aumentare il potenziale effetto convulsivo degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), inibitori del reuptake serotonina-norepinefrina (SNRI), antidepressivi triciclici, antipsicotici e altri medicinali che abbassano la soglia delle convulsioni (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo).

L'uso concomitante di tramadolo e medicinali serotoninergici come gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), inibitori del reuptake serotonina-norepinefrina (SNRI), i MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3), antidepressivi triciclici e la mirtazapina può causare tossicità da serotonina. È probabile che si manifesti la sindrome serotoninergica quando si osserva uno dei seguenti effetti:

- Clono spontaneo
- Clono inducibile od oculare con agitazione o diaforesi
- Tremori e iperreflessia
- Ipertonia e temperatura del corpo > 38°C e clono inducibile od oculare.

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

È necessaria cautela durante il trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (es. warfarin) a causa di segnalazioni di casi di aumento di INR con sanguinamento maggiore e ecchimosi in alcuni pazienti.

Altri principi attivi che sono noti inibitori di CYP3A4 quali ketoconazolo ed eritromicina possono inibire il metabolismo del tramadolo (N-demetile) probabilmente anche il metabolismo del metabolita O-demetilato. L'importanza clinica di tale interazione non è stata studiata (vedere paragrafo 4.8).

Per la sua attività oppioide tramadolo cloridrato dipende dall'attivazione del metabolismo di CYP2D6. I farmaci inibitori di CYP2D6 possono ridurre l'efficacia di tramadolo cloridrato.

In un limitato numero di studi l'applicazione pre- o post-operativa dell'antiemetico ondansetron antagonista 5-HT<sub>3</sub> ha aumentato il bisogno di tramadolo in pazienti con dolore post operatorio.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Studi animali con tramadolo hanno rilevato effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale a dosi molte elevate. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Il tramadolo attraversa la placenta. Non sono disponibili evidenze adeguate sulla sicurezza di tramadolo in gravidanza. Pertanto tramadolo non deve essere usato in donne in gravidanza.

Il tramadolo somministrato prima o durante il parto non ha effetto sulla contrattilità uterina. Nei neonati il farmaco può causare delle modifiche della frequenza respiratoria, di solito clinicamente non rilevanti. Un uso cronico durante la gravidanza può provocare sintomi da astinenza nel neonato.

##### Allattamento al seno

Circa l'0.1% della dose materna 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 del trattamento non è generalmente necessaria in seguito a dose singola di tramadolo.

##### Fertilità

La sorveglianza post-marketing non suggerisce un effetto di tramadolo sulla fertilità. Studi animali non hanno mostrato un effetto di tramadolo sulla fertilità.

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

Il tramadolo compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Anche quando viene assunto secondo le istruzioni, Tramalin causa effetti quali sonnolenza e capogiri e pertanto può alterare le reazioni di chi è alla guida di un veicolo e di chi utilizza macchinari. Ciò vale soprattutto in associazione con altre sostanze psicotrope, in particolare l'alcool. Pertanto durante questo periodo non si devono guidare veicoli o utilizzare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più comunemente segnalati sono nausea e vertigini, che si presentano entrambi in più del 10 % dei pazienti.

Le frequenze sono definite come segue:

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 stimata sulla base

dei dati disponibili)

*Disturbi del sistema immunitario:*

Raro: Reazioni allergiche (per es. dispnea, broncospasmo, sibilo, angioedema e anafilassi).

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Raro: Alterazioni dell'appetito

Non nota: Ipoglicemia

*Disturbi psichiatrici:*

Raro: Allucinazioni, confusione, disturbi del sonno, delirio, ansia ed incubi.

Dopo somministrazione di tramadolo possono insorgere effetti indesiderati di tipo psicologico che possono variare per intensità e natura da individuo a individuo a seconda della personalità e della durata della terapia. Questi effetti includono cambiamenti di umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), modificazioni dell'attività (generalmente diminuzione, occasionalmente aumento) e cambiamenti nelle capacità cognitive e sensoriali (per esempio del comportamento decisionale, disturbi della percezione). Può verificarsi dipendenza da farmaco.

Possono verificarsi i seguenti sintomi da sospensione del trattamento, simili a quelli che si verificano durante la sospensione di oppiacei: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi osservati molto raramente con la sospensione di tramadolo includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesia, tinnito e sintomi inusuali del Sistema Nervoso Centrale (ad es. confusione, deliri, depersonalizzazione, derealizzazione, paranoia).

*Patologie del sistema nervoso:*

Molto comune: Vertigini

Comune: Cefalea, sonnolenza

Raro: Disturbi della parola, parestesia, tremore, convulsioni di tipo epilettico, contrazioni muscolari involontarie, coordinazione anormale, sincope.

Possono verificarsi convulsioni in genere dopo somministrazione di alte dosi di tramadolo o dopo trattamento concomitante con medicinali che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5).

*Patologie dell'occhio:*

Raro: Miosi, midriasi, visione offuscata

*Patologie cardiache:*

Non comune: Disturbi cardiovascolari (palpitazioni, tachicardia). Questi effetti avversi si possono manifestare specialmente in caso di somministrazione per via endovenosa o in pazienti sottoposti a stress fisico.

Raro: Bradicardia.

*Patologie vascolari:*

Non comune: Regolazione cardiovascolare (ipotensione posturale o collasso cardiovascolare). Questi effetti avversi si possono manifestare specialmente in caso di somministrazione per via endovenosa o in pazienti sottoposti a stress fisico.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Raro: Depressione respiratoria, dispnea.

Se le dosi raccomandate sono notevolmente superate e concomitantemente vengono somministrati altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5) può insorgere una grave depressione respiratoria.

È stato segnalato anche un peggioramento dell'asma, anche se non è stata chiaramente stabilita una relazione causale.

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: Nausea

Comune: Vomito, stipsi, secchezza delle fauci  
Non comune: Conati di vomito, irritazione gastrointestinale (ad es. sensazione di pressione allo stomaco, meteorismo), diarrea

**Patologie epatobiliari:**

In pochi casi isolati è stato segnalato un aumento dei valori degli enzimi epatici in relazione temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

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

Comune: Iperidrosi  
Non comune: Reazioni dermiche (ad es. prurito, eruzione cutanea, orticaria).

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

Raro: Debolezza motoria

**Patologie renali e urinarie:**

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

**Patologie generali e del sito di somministrazione:**

Comune: Affaticamento

**Esami diagnostici**

Raro: Iperensione

**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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## 4.9. Sovradosaggio

### Sintomi

In linea di principio, in caso di intossicazione con tramadolo i sintomi sono simili a quelli degli altri analgesici oppiacei, e comprendono: miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, disturbi della coscienza fino a coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio fatale.

### Trattamento

Si devono istituire le misure generali d'emergenza, quali la ventilazione ed il mantenimento della pervietà delle vie respiratorie e della funzione cardiovascolare in base ai sintomi; si deve utilizzare il naloxone per contrastare la depressione respiratoria.

Studi su animali, tuttavia, hanno dimostrato che la somministrazione di naloxone non ha effetti sulle convulsioni.

In questi casi si deve somministrare diazepam per via endovenosa

In caso di intossicazione con formulazioni orali, la decontaminazione gastrointestinale con carbone attivo e lavanda gastrica è raccomandata solo entro 2 ore dopo l'assunzione di tramadolo. La decontaminazione gastrointestinale in un momento successivo può essere utile in caso di intossicazione con quantità eccezionalmente grandi o con formulazioni a rilascio prolungato.

Il tramadolo viene eliminato dal siero solo in piccola parte con l'emodialisi o l'emofiltrazione. Pertanto l'emodialisi e l'emofiltrazione da sole non sono adatte per il trattamento dell'intossicazione acuta da Tramalin.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri oppiacei.

Codice ATC: N02AX02

#### Meccanismo d'azione

Il tramadolo è un analgesico che agisce sul sistema nervoso centrale. È un agonista puro 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 di norepinefrina ed il potenziamento del rilascio di serotonina.

#### Effetti farmacodinamici

Il tramadolo ha proprietà antitussive. A differenza della morfina, il tramadolo non produce depressione respiratoria in un ampio intervallo di dosi analgesiche. Anche la motilità gastrointestinale è meno influenzata. Gli effetti del tramadolo sul sistema cardiovascolare sono piccoli al confronto. La potenza del tramadolo è 1/10 – 1/6 quella della morfina.

#### Popolazione pediatrica

Gli effetti di tramadolo somministrato per via enterale e parenterale sono stati studiati in studi clinici con oltre 2000 soggetti in età pediatrica dal neonato a 17 anni. Le indicazioni per il trattamento del dolore dopo chirurgia (spesso addominale), dolore dopo estrazioni chirurgiche dentali, dolore dovuto a fratture, ustioni e altri traumi e condizioni dolorose che possono necessitare trattamento analgesico per almeno 7 giorni.

A dosi singole fino a 2 mg/kg o dosi multiple fino a 8 mg/kg al giorno (o 400 mg al giorno a seconda della dose più bassa) l'efficacia di tramadolo è risultata superiore al placebo, e pari o superiore a paracetamolo, nalbufina, petidina o morfina a basse dosi. Questi studi hanno confermato l'efficacia di tramadolo. Il profilo di sicurezza di tramadolo è stato simile negli adulti e nei pazienti pediatrici di età superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il tramadolo viene assorbito per il 90% circa. La biodisponibilità media assoluta del tramadolo è approssimativamente del 70% a causa del ridotto metabolismo di primo passaggio (massimo del 30%) ed è indipendente dall'assunzione concomitante di cibo.

#### Distribuzione

Dopo la somministrazione di Tramalin compresse a rilascio prolungato 200 mg a digiuno, si sono ottenute una concentrazione plasmatica media massima ( $C_{max}$ ) di 280 ng/ml ed una  $t_{max}$  media di 5,3 ore. In presenza di cibo la biodisponibilità e le proprietà di rilascio prolungato proprie di Tramalin compresse a rilascio prolungato 200 mg sono state mantenute.

Il tramadolo possiede un'elevata affinità per i tessuti ( $V_{d, \beta} = 203 \pm 40$  l). Il legame alle proteine è del 20% circa.

Il tramadolo attraversa la barriera emato-encefalica e quella placentare. Il tramadolo ed il suo metabolita O-demetiltramadolo vengono secreti nel latte materno in quantità estremamente ridotte (0,1% e 0,02%, rispettivamente, della dose somministrata).

#### Biotrasformazione

Nell'uomo il tramadolo viene essenzialmente metabolizzato tramite N- e O- demetilazione e coniugazione dei prodotti della O-demetilazione con acido glucuronico. Solo l'O-demetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Fra gli altri metaboliti esistono considerevoli differenze quantitative interindividuali. Finora sono stati trovati nell'urina undici metaboliti. La sperimentazione su animali ha dimostrato che il metabolita O-demetiltramadolo è 2-4 volte più potente del composto progenitore.

L'inibizione di uno o di entrambi gli isoenzimi CYP3A4 (ad esempio antimicotici azolici, eritromicina, ritonavir) e CYP2D6 (ad esempio fluoxetina, paroxetina, chinidina) coinvolti nella biotrasformazione del tramadolo può influire sulla concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Lo stesso accade per gli induttori enzimatici (ad esempio rifampicina, fenitoina).



### Eliminazione

Il tramadolo ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi completamente per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa è pari al 90% della radioattività totale della dose somministrata.

L'emivita di eliminazione terminale ( $t_{1/2\beta}$ ) del tramadolo è pari a 6 ore, indipendentemente dalla via, ma in pazienti con più di 75 anni d'età può risultare prolungata di un fattore pari a 1,4.

L'emivita dell'O-demetiltramadolo è approssimativamente uguale a quella del tramadolo (7,9 ore).

### Linearità/non linearità

A dosi terapeutiche il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare. Il rapporto fra concentrazioni sieriche ed effetto analgesico è dose-dipendente, ma varia considerevolmente da caso a caso. Solitamente è efficace una concentrazione sierica di 100 - 300 ng/ml.

### Insufficienza epatica e renale

In caso di funzione epatica e renale compromessa l'emivita può essere leggermente incrementata. In pazienti affetti da cirrosi epatica, è stata determinata un'emivita di eliminazione di  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadolo) e di  $18,5 \pm 9,4$  h (O-demetiltramadolo), in un caso estremo un'emivita di 22,3 h e di 36 h rispettivamente. In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) i valori erano  $11 \pm 3,2$  h e  $16,9 \pm 3$  h, in un caso estremo 19,5 h e 43,2 h, rispettivamente.

### Gravidanza e allattamento

Il tramadolo attraversa la barriera placentare e quella emato-encefalica. Il tramadolo ed il suo metabolita O-demetiltramadolo vengono secreti nel latte materno in quantità estremamente ridotte (0,1% e 0,02% della dose materna).

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tramadolo e O-demetiltramadolo dopo somministrazione di una dose singola o di dosi multiple in soggetti di età compresa da 1 a 16 anni è risultata simile a quella degli adulti dopo aggiustamento di dose in base al peso corporeo, ma con una variabilità interindividuale maggiore nei bambini al di sotto degli 8 anni di età.

Nei bambini al di sotto di 1 anno di età, la farmacocinetica di tramadolo e O-demetiltramadolo è stata studiata ma non pienamente caratterizzata. Le informazioni provenienti da studi che hanno incluso questa fascia d'età indica che la percentuale di formazione di O-demetiltramadolo tramite CYP2D6 aumenta continuamente nei neonati e si suppone che livelli di attività di CYP2D6 pari a quelli negli adulti siano raggiunti a circa 1 anno di età. Inoltre, sistemi di glucuronidazione immaturi e una funzione renale immatura possono causare un'eliminazione lenta e accumulo di O-demetiltramadolo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

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

Con la somministrazione ripetuta orale e parenterale di tramadolo per 6-26 settimane in ratti e in cani e la somministrazione orale in cani per 12 mesi gli esami ematologici, clinico-chimici e istologici non hanno mostrato evidenza di alterazioni correlate al principio attivo. Manifestazioni sul sistema centrale nervoso si sono verificate solo dopo dosi elevate notevolmente al di sopra dell'intervallo terapeutico: irrequietezza, salivazione, convulsioni e riduzione del peso corporeo. Ratti e cani hanno tollerato dosi orali rispettivamente di 20 o 10 mg/kg di peso corporeo oppure i cani, dosi rettali di 20 mg/kg di peso corporeo senza alcuna reazione.

Nei ratti le dosi di tramadolo a partire da 50 mg/kg/die hanno causato effetti tossici sulle femmine gravide e aumentano la mortalità neonatale. Nella prole si è verificato ritardo sotto forma di disturbi nell'ossificazione e nella ritardata apertura vaginale e dell'occhio.

Non ci sono effetti sulla fertilità maschile e femminile. Nei conigli sono stati riscontrati effetti tossici nelle femmine da 125 mg/kg e più e anomalie nello scheletro nella prole.

In alcuni sistemi *in vitro*, c'è stata evidenza di effetti mutagenici. Studi in vivo non hanno mostrato effetti. In base alle conoscenze acquisite finora, il tramadolo può essere classificato come non mutageno.

Sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno di tramadolo cloridrato in ratti e topi. Lo studio nei ratti non ha mostrato evidenze di un aumento correlato alla sostanza nell'incidenza dei tumori.

Nello studio nei topi c'è stato un aumento dell'incidenza di adenomi epatocellulari nei maschi (un aumento non significativo dose-dipendente da 15 mg/kg in su) e un aumento di tumori polmonari nelle femmine in tutti i gruppi di dose (significativo ma non dose-dipendente).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### **TRAMALIN 100 mg compresse a rilascio prolungato**

Nucleo della compressa:

Ipromellosa 15000,  
cellulosa microcristallina,  
povidone (K = 22.5 – 27.0),  
silice colloidale anidra,  
magnesio stearato.

Rivestimento:

Macrogol 6000,  
ipromellosa 5,  
titanio diossido E 171,  
talco,  
poliacrilato dispersione 30%.

#### **TRAMALIN 150 mg compresse a rilascio prolungato**

Nucleo della compressa:

Ipromellosa 15000,  
cellulosa microcristallina,  
povidone (K = 22.5 – 27.0),  
silice colloidale anidra,  
magnesio stearato.

Rivestimento:

Macrogol 6000,  
ipromellosa 5,  
colorante tartrazina E 102,  
titanio diossido E 171,  
talco,  
poliacrilato dispersione 30%.

#### **TRAMALIN 200 mg compresse a rilascio prolungato**

Nucleo della compressa:

Ipromellosa 15000,  
cellulosa microcristallina,  
povidone (K = 22.5 – 27.0),  
silice colloidale anidra,  
magnesio stearato

Rivestimento:

Macrogol 6000,  
ipromellosa 5,  
colorante tartrazina E 102,  
talco,  
poliacrilato dispersione 30%.

### **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3. Periodo di validità**

60 mesi.

#### 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

#### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Tipo di imballaggio: Blister (PVC (bluastro, trasparente o bianco-opaco) e lamina di alluminio)  
Confezioni: Blister da 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 e 100 x 1 (dose unitaria) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

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

S.F. Group S.r.l. – Via Tiburtina, 1143 - 00156 Roma – Italia

### 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"100 mg compresse a rilascio prolungato", 10 cpr	A.I.C. n. 035846017
"100 mg compresse a rilascio prolungato", 20 cpr	A.I.C. n. 035846029
"100 mg compresse a rilascio prolungato", 30 cpr	A.I.C. n. 035846031
"100 mg compresse a rilascio prolungato", 40 cpr	A.I.C. n. 035846043
"100 mg compresse a rilascio prolungato", 50 cpr	A.I.C. n. 035846056
"100 mg compresse a rilascio prolungato", 60 cpr	A.I.C. n. 035846068
"100 mg compresse a rilascio prolungato", 100 cpr	A.I.C. n. 035846070
"100 mg compresse a rilascio prolungato", 100 x 1 cpr	A.I.C. n. 035846082
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 10 cpr	A.I.C. n. 035846094
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 20 cpr	A.I.C. n. 035846106
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 30 cpr	A.I.C. n. 035846118
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 40 cpr	A.I.C. n. 035846120
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 50 cpr	A.I.C. n. 035846132
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 60 cpr	A.I.C. n. 035846144
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 100 cpr	A.I.C. n. 035846157
"150 mg compresse a rilascio prolungato", 100 x 1 cpr	A.I.C. n. 035846169
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 10 cpr	A.I.C. n. 035846171
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 20 cpr	A.I.C. n. 035846183
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 30 cpr	A.I.C. n. 035846195
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 40 cpr	A.I.C. n. 035846207
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 50 cpr	A.I.C. n. 035846219
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 60 cpr	A.I.C. n. 035846245
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 100 cpr	A.I.C. n. 035846221
"200 mg compresse a rilascio prolungato", 100 x 1 cpr	A.I.C. n. 035846233

### 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 Novembre 2003

Data del Rinnovo più recente: Agosto 2010

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO