

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAMADOLO ACTAVIS 100 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene:

*principio attivo*: tramadolo cloridrato 100 mg

(20 gocce contengono 50 mg di tramadolo cloridrato)

Per la lista completa degli eccipienti vedere punto 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 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

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. Salvo diversa prescrizione, TRAMADOLO ACTAVIS gocce orali, soluzione deve essere somministrato come segue:

Adulti ed adolescenti oltre i 12 anni:

20 gocce (equivalenti a 50 mg di tramadolo cloridrato) ogni 4-6 ore.

In generale bisogna selezionare la dose minima efficace. La dose giornaliera non deve superare i 400 mg di tramadolo, tranne in speciali condizioni cliniche.

Bambini di età superiore ad 1 anno

La dose singola è di 1-2 mg/kg di peso corporeo (1 goccia contiene 2,5 mg di tramadolo cloridrato).

Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nelle persone anziane (fino a 75 anni) che non presentino insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nelle persone anziane 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.

Insufficienza renale/dialisi ed insufficienza epatica

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

#### Metodo di somministrazione

Le gocce devono essere assunte con un po' di liquido o di zucchero, indipendentemente dai pasti.

#### 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, 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 ACTAVIS è controindicato

- nell'ipersensibilità verso il tramadolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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.
- nei pazienti con epilessia non adeguatamente controllata dal trattamento.
- nell'utilizzo come terapia di disassuefazione da droghe.
- in gravidanza e durante l'allattamento.

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

Tramadolo 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.

Il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti sensibili agli oppiacei.

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 punto 4.5). I

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

Tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza. In caso di terapie a lungo termine, possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica. Nei pazienti con tendenza all'abuso di medicinali o alla farmaco-dipendenza, TRAMADOLO ACTAVIS 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.

Tramadolo non deve essere usato allo scopo di induzione/mantenimento dell'anestesia, e come tale non si sostituisce alle comuni procedure di anestesia, bensì l'uso intra-operatorio ha lo scopo di prevenzione del dolore post-operatorio.

Tramadolo, come tutti gli analgesici, può mascherare i sintomi dell'addome acuto.

Il medicinale contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio, o da insufficienza di sucrali-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Tramadolo non deve essere associato ad inibitori delle MAO.

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 ACTAVIS.

La somministrazione concomitante di Tramadolo con altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale, compresi gli alcolici, può potenziare gli effetti sul SNC.

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.

L'associazione di tramadolo con agonisti/antagonisti (per esempio buprenorfina, nalbufina, pentazocina) non è consigliabile, perché l'effetto analgesico di un agonista puro può essere teoricamente ridotto in tali circostanze.

Tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, dei farmaci antidepressivi triciclici, antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivante.

Sono stati riferiti casi isolati di sindrome serotoninergica in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo in associazione con altri farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs) o con MAO inibitori. Segni di sindrome serotoninergica possono essere per esempio confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperreflessia, miocloni e diarrea. La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento farmacologico dipende da tipo e gravità dei sintomi.

Deve essere usata cautela durante il trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (warfarin) data la segnalazione di incremento dell'INR 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.

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

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

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 non deve essere usato in tale situazione.

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.

Durante l'allattamento circa lo 0,1% della dose somministrata alla madre passa nel latte. TRAMADOLO ACTAVIS non è raccomandato nelle donne che allattano. Di solito, se la terapia consiste nella somministrazione di una sola dose di tramadolo, non è necessario interrompere l'allattamento al seno.

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

Tramadol, 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**

Molto comune ( $\geq 1/10$ ): Gli eventi avversi riportati più frequentemente sono nausea e vertigini, comparse entrambe in oltre il 10% dei pazienti.

##### *Patologie cardiovascolari*

Non comuni ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ): a carico della regolazione cardiovascolare (ipotensione posturale o collasso cardiocircolatorio, palpitazioni, tachicardia). Questi effetti collaterali possono verificarsi soprattutto durante somministrazione endovenosa ed in pazienti in condizioni di stress fisico.

Rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): bradicardia, aumento della pressione arteriosa.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Molto comuni ( $\geq 1/10$ ): vertigini.

Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): cefalea, sonnolenza.

Rari ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ): depressione respiratoria, sincope, convulsioni epilettiformi, contrazioni muscolari involontarie, incoordinazione motoria, modificazione dell'appetito, parestesie, tremore.

Se sono state nettamente superate le dosi raccomandate e se sono state somministrate contemporaneamente altre sostanze ad azione depressiva centrale (vedere punto 4.5), può comparire depressione respiratoria.

Convulsioni epilettiformi si presentano soprattutto dopo somministrazione di dosi elevate di tramadol od in seguito a terapia concomitante con farmaci che possono abbassare la soglia epilettogena (vedere punto 4.4 e 4.5).

##### *Disturbi psichiatrici*

Rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): allucinazioni, confusione, disturbi del sonno, ansia ed incubi. Gli effetti indesiderati psichiatrici che possono comparire a seguito della somministrazione di TRAMADOLO ACTAVIS 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 delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio del comportamento decisionale, disturbi della percezione).

Può comparire dipendenza.

##### *Patologie dell'occhio*

Rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): visione confusa.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Rari ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ): dispnea.

E' stato osservato peggioramento dell'asma, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale.

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comuni ( $\geq 1/10$ ): nausea

Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): vomito, stipsi, secchezza delle fauci.

Non comuni ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ): conati di vomito, irritazione gastrointestinale (senso di tensione gastrica, gonfiore, diarrea).

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

Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): sudorazione.

Non comuni ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ): reazioni cutanee (per esempio prurito, eruzioni, orticaria).

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

Rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): 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 tramadol.

##### *Patologie renali e urinarie*

Rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): disturbi della minzione (difficoltà ad emettere le urine, disuria e ritenzione urinaria).

##### *Disturbi dell'organismo in generale*

Comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): senso di fatica.

Rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ): anafilassi e reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibili, edema angioneurotico); 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 tramadol sono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del SNC.

#### **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.

**Terapia:** valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzione cardiaca e respiratoria a seconda della sintomatologia. Effettuare lo svuotamento gastrico provocando il vomito (se il paziente è cosciente) o mediante lavanda gastrica. 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. 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** analgesici oppioidi. **Codice ATC:** N02AX02

Tramadolo è un analgesico oppiaceo ad azione centrale. E' un agonista puro non selettivo dei recettori  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  degli oppiacei con maggior 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. Diversamente da morfina, tramadolo non ha effetti depressivi 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.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Tramadolo viene prontamente assorbito; dopo singola somministrazione orale il picco plasmatico viene raggiunto entro 1-2 ore.

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. Finora, non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti.

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.

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 6 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.

### **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 imputabili 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, macrogolglicerolo idrossistearato, essenza menta, aroma anice, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

Il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi dalla prima apertura del flacone. Il prodotto residuo deve essere eliminato.

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

Nessuna particolare precauzione

### **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 Istruzioni per l'impiego 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 l'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**

ACTAVIS Group PTC ehf – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

TRAMADOLO ACTAVIS 100 mg/ml gocce orali, soluzione – flacone 10 ml con contagocce

A.I.C. n. 038329013

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

Determinazione AIC/N n. 1818 del 22.9.2008 – Supplemento G.U. n. 254 del 29/10/2008

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Dicembre 2008