

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tridural 100 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio prolungato contiene 100 mg di tramadolo cloridrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa rotonda, liscia, bianca o biancastra, a margini smussati, biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore da moderato a grave.

#### 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 scegliere la dose minima efficace.

*Adulti e adolescenti (dai 12 anni in su):*

La dose iniziale è di una compressa a rilascio prolungato da 100 mg una volta al giorno. La dose abituale è di una compressa a rilascio prolungato da 200 mg una volta al giorno, da assumere preferibilmente alla sera. Se il dolore non viene alleviato a sufficienza si può aumentare la dose aggiungendo 100 mg per volta, fino a 300 mg o a un massimo di 400 mg una volta al giorno.

Tranne nei casi di particolari circostanze cliniche, non deve essere superata la dose giornaliera di 400 mg di tramadolo.

*Tridural* non deve essere utilizzato per periodi superiori a quelli strettamente necessari. Se la natura e la gravità della malattia rendono necessario un trattamento prolungato del dolore, deve essere posta continua e regolare attenzione (se necessario includendo periodi di sospensione del trattamento) alla verifica della necessità di prolungare il trattamento.

*Bambini (al di sotto dei 12 anni):*

La somministrazione di *Tridural* non è raccomandata in bambini (al di sotto dei 12 anni di età).

*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.

*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.

L'uso di *Tridural* non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina < 10 ml/min, vedere paragrafo 4.3). Procedere con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.5).

#### Modo di somministrazione

Le compresse vanno deglutite intere, con una quantità sufficiente di liquido, senza dividerle né masticarle. È possibile assumere le compresse con o senza cibo.

*Tridural* è disponibile in compresse con dosaggi diversi. Se necessario, utilizzare le compresse della dose più appropriata per raggiungere la posologia richiesta.

*Tridural* deve essere assunto ogni 24 ore.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al tramadolo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Intossicazione acuta o sovradosaggio da sostanze che deprimono il SNC (alcol, ipnotici, altri analgesici oppioidi, ecc.).

Pazienti che assumono un trattamento concomitante con inibitori delle MAO o che sono stati trattati con questi farmaci nelle 2 settimane precedenti (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con linezolid (vedere paragrafo 4.5).

Grave insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina < 10 ml/min).

Epilessia non adeguatamente controllata con il trattamento. (vedere paragrafo 4.4).

Il tramadolo non deve essere somministrato a lungo termine (più di 2 o 3 giorni) durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante il trattamento con il tramadolo non è raccomandata l'assunzione di alcolici. Non è raccomandato il trattamento concomitante con la carbamazepina (vedere paragrafo 4.5).

#### Avvertenze

La possibilità di indurre dipendenza con il tramadolo è limitata, tuttavia con l'utilizzo prolungato possono manifestarsi tolleranza e dipendenza psicologica e/o fisica. Alle dosi terapeutiche, sintomi da astinenza sono stati segnalati con una frequenza di 1 caso su 8000, mentre le segnalazioni di dipendenza e abuso sono state meno frequenti.

Tenendo conto della possibilità che si manifestino segni di dipendenza o di astinenza, si deve valutare periodicamente la necessità clinica di proseguire il trattamento analgesico. In pazienti inclini all'abuso o alla dipendenza da

farmaci il tramadolo va usato solo per brevi periodi e sotto stretto controllo medico.

Il tramadolo non è adatto come terapia sostitutiva in pazienti dipendenti dagli oppioidi. Nonostante sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non è in grado di sopprimere i sintomi dell'astinenza da morfina.

#### Depressione respiratoria o pazienti che assumono farmaci che deprimono il SNC:

Si raccomanda di procedere con cautela nella somministrazione del tramadolo in pazienti a rischio di depressione respiratoria o che assumono farmaci che possono deprimere la funzione respiratoria.

#### **Precauzioni**

Il tramadolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti che presentano trauma cranico, aumento della pressione intracranica, insufficienza epatica o renale, in pazienti in stato di shock, con alterazione dello stato di coscienza (senza causa evidente), con disturbi a carico dei centri respiratori o disfunzione respiratoria e in pazienti diabetici a causa della possibilità di insorgenza di ipoglicemia con l'uso di tramadolo.

Il rischio di convulsioni aumenta somministrando il tramadolo a una dose superiore a quella massima giornaliera consigliata (400 mg). Sono stati segnalati casi di convulsioni alle dosi terapeutiche. In pazienti con epilessia sotto controllo o in quelli a rischio di convulsioni il trattamento con il tramadolo va effettuato solo se strettamente necessario. Il rischio di convulsioni aumenta nei pazienti che assumono farmaci concomitanti che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5).

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

##### **Terapie concomitanti controindicate durante il trattamento con il tramadolo**

Non utilizzare il tramadolo in associazione con gli inibitori selettivi o non selettivi delle MAO. Può manifestarsi la sindrome serotoninergica (diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, stato confusionale e coma) (vedere paragrafo 4.3).

Linezolid: le esperienze di trattamento con gli inibitori non selettivi delle MAO indicano un rischio di sviluppare la sindrome serotoninergica, caratterizzata da diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, stato confusionale e coma.

##### **Terapie concomitanti non raccomandate durante il trattamento con il tramadolo**

Agonisti-antagonisti misti (buprenorfina, nalbufina e pentazocina): il trattamento concomitante con il tramadolo non è raccomandato perché in teoria, a causa del blocco competitivo dei recettori, si potrebbe ridurre l'effetto analgesico dell'agonista puro con il rischio che si manifestino sintomi da astinenza.

Alcool: l'alcool accentua l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. La sonnolenza che ne deriva può essere pericolosa durante la guida o la messa in azione di macchinari. Durante il trattamento con il tramadolo non devono

essere consumati bevande alcoliche e medicinali contenenti alcool (vedere paragrafo 4.7).

Carbamazepina (induttore enzimatico): possibile abbassamento della concentrazione plasmatica del tramadolo e del suo metabolita farmacologicamente attivo, con conseguente riduzione dell'effetto analgesico.

Naltrexone: l'uso del tramadolo con il naltrexone può ridurre l'effetto analgesico. Se necessario, la dose dell'analgesico può essere aumentata.

### **Terapie concomitanti da utilizzare con cautela durante il trattamento con il tramadolo**

Altri derivati della morfina (compresi i sedativi della tosse e i trattamenti sostitutivi), benzodiazepine, barbiturici: forte rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.

Altri farmaci che deprimono il SNC: analgesici oppioidi, barbiturici, benzodiazepine, antidepressivi sedativi, antistaminici H<sub>1</sub> sedativi, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, ipnotici, neurolettici, antiipertensivi ad azione centrale, talidomide, baclofene: aumento del rischio di depressione del sistema nervoso centrale. L'effetto risultante sulla vigilanza può rendere pericoloso guidare o azionare macchinari.

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 di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- 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 generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

Venlafaxina: rischio di convulsioni e/o della sindrome serotoninergica.

Procedere con cautela in caso di trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (es. warfarin), dal momento che in alcuni pazienti sono stati segnalati incrementi dell'INR ed ecchimosi.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

**Fertilità:**

Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità con Tridural.

**Gravidanza:**

Il tramadolo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. I dati clinici disponibili non sono sufficienti a una

valutazione adeguata della sicurezza dell'uso del tramadolo nelle donne in gravidanza.

Come con gli altri analgesici oppioidi:

- il tramadolo attraversa la barriera placentare
- a qualunque dose, l'uso cronico del tramadolo può indurre una sindrome da astinenza nei neonati
- anche se somministrati per brevi periodi, dosi elevate alla fine della gravidanza possono indurre depressione respiratoria nel neonato.

Studi su animali non hanno indicato alcun effetto teratogeno, ma a dosi elevate è stata osservata la comparsa di fetotossicità conseguente alla tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento:

Piccole quantità di tramadolo e dei suoi metaboliti sono state rinvenute nel latte materno umano. Un bambino potrebbe ingerire lo 0,1% della singola dose somministrata alla madre. Una singola somministrazione di tramadolo solitamente non richiede l'interruzione dell'allattamento, mentre qualora sia necessario somministrare il farmaco per diversi giorni (più di 2 o 3) si deve sospendere l'allattamento. L'allattamento al seno è controindicato ove sia necessario un trattamento a lungo termine dopo il parto (vedere paragrafo 4.3).

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

Il tramadolo può provocare vertigini e/o sonnolenza e, anche se usato secondo le prescrizioni, influisce sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tale effetto può comparire all'inizio del trattamento e può essere potenziato dall'alcool e dall'uso concomitante di altre sostanze che deprimono il SNC o di antistaminici. In presenza di tale effetto, avvertire i pazienti di non guidare veicoli e non usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati segnalati con maggiore frequenza, nausea e vertigini, sono stati osservati in più del 10% dei pazienti.

##### *Patologie cardiache*

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): effetti sui meccanismi di regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione ortostatica o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti indesiderati si verificano in particolare dopo somministrazione endovenosa e in pazienti che si sottopongono ad esercizio fisico.

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): bradicardia, aumento della pressione arteriosa.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Molto comune ( $\geq 1/10$ ): vertigine.

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): cefalee, stato confusionale.

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): alterazioni dell'appetito, parestesia, tremore, depressione respiratoria, convulsioni epilettiformi.

La depressione respiratoria può manifestarsi qualora vengano somministrate dosi di gran lunga superiori a quelle consigliate e in caso di somministrazione

concomitante di altri medicinali che deprimono il SNC. (Vedere paragrafo 4.5). Le convulsioni epilettiformi si manifestano soprattutto in seguito alla somministrazione di dosi elevate di tramadolo o al trattamento concomitante con medicinali che abbassano la soglia convulsiva o che scatenano le convulsioni. (Vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Disturbi psichiatrici*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): allucinazioni, stato confusionale, disturbi del sonno, incubi.

Raramente, in seguito alla somministrazione del tramadolo, possono manifestarsi vari effetti indesiderati di tipo psichiatrico, la cui natura e gravità variano da un paziente all'altro (in base alla reattività individuale e alla durata del trattamento). Si possono osservare disturbi dell'umore (di solito euforia, a volte disforia), modificazioni dell'attività (di solito una riduzione, a volte un aumento dell'attività) e modificazioni delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio la capacità di prendere decisioni, disturbi della percezione). Può verificarsi dipendenza.

#### *Patologie dell'occhio*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): visione offuscata.

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

È stato segnalato un aggravamento dell'asma, anche se non è stata confermata la correlazione causale.

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune ( $\geq 1/10$ ): nausea.

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

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): irritazione gastrointestinale (sensazione di pesantezza allo stomaco, flatulenza).

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

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

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): reazioni cutanee (per esempio prurito, eritema, orticaria)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): debolezza muscolare.

#### *Patologie epatobiliari*

In alcuni casi isolati è stato segnalato un aumento dei livelli degli enzimi epatici durante il trattamento con il tramadolo.

#### *Patologie renali e urinarie*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): disturbi della minzione (difficoltà alla minzione e ritenzione urinaria).

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): reazioni allergiche (per esempio dispnea,



broncospasmo, sibilo, edema di Quincke) e anafilassi. Si possono verificare sintomi da astinenza simili a quelli che si osservano durante la sospensione degli oppioidi, come agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Sono stati segnalati anche altri sintomi da astinenza come: attacchi di panico, ansia profonda, allucinazioni, parestesia, tinnito e altri disturbi a carico del SNC.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

In linea di massima, i sintomi dell'intossicazione da tramadolo sono gli stessi degli altri analgesici ad azione centrale (oppioidi). In particolare si osservano miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'insufficienza respiratoria.

Effetto inatteso da sovradosaggio: casi di sindrome serotoninergica sono stati segnalati in concomitanza di sovradosaggio o abuso di tramadolo.

### Trattamento

Si applicano le procedure generali di emergenza, compresa l'assistenza alla funzione respiratoria e a quella cardiocircolatoria.

Svuotare lo stomaco inducendo il vomito (nel caso in cui il/la paziente sia cosciente) o tramite aspirazione gastrica. Nel caso in cui l'ingestione della dose eccessiva sia molto recente, prendere in considerazione la lavanda gastrica, senza per questo ritardare la somministrazione (ripetuta) di carbone attivo per prevenire l'assorbimento del tramadolo. L'antidoto per la depressione respiratoria è il naloxone. L'uso del naloxone aumenta il rischio di convulsioni. Studi su animali hanno dimostrato che il naloxone non è efficace nei confronti delle convulsioni. In tal caso somministrare diazepam per via endovenosa.

L'emodialisi e l'emofiltrazione rimuovono solo in minima parte il tramadolo dal plasma. Il trattamento del sovradosaggio acuto da tramadolo con la sola emodialisi o emofiltrazione non è quindi un metodo adatto di disintossicazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, altri oppioidi

Codice ATC: N02AX02

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori della morfina  $\mu$ , delta e  $\kappa$  con una maggiore affinità per i recettori  $\mu$ . Altri meccanismi responsabili degli effetti analgesici del prodotto sono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e un aumento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo ha un effetto sedativo sulla tosse. A differenza della morfina, all'interno di un ampio intervallo posologico il tramadolo non ha alcun effetto depressivo sulla respirazione, né modifica in alcun modo la motilità gastrointestinale. Gli effetti sul sistema cardiovascolare tendono a essere lievi. La potenza del tramadolo è tra 1/10 e 1/6 di quella della morfina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione di una singola dose di *Tridural* per via orale l'assorbimento supera il 90%.

La biodisponibilità assoluta è del 70% circa, indipendentemente dall'assunzione di cibo. La differenza tra il tramadolo assorbito e quello non metabolizzato disponibile è dovuta probabilmente a un limitato effetto di primo passaggio. Dopo somministrazione orale l'effetto di primo passaggio è al massimo del 30%.

Il tramadolo possiede un'elevata affinità tissutale (volume di distribuzione =  $203 \pm 40$  litri). Il 20% circa si lega alle proteine plasmatiche.

In seguito alla somministrazione a digiuno di un'unica compressa a rilascio prolungato da 200 mg di *Tridural* occorrono in media 6,0 ore ( $t_{max}$ ) per raggiungere un picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di  $241 \pm 62$  ng/ml.

Il tramadolo attraversa la barriera ematoencefalica e la placenta. Piccolissime quantità del principio attivo e del suo derivato O-demetilato sono state riscontrate nel latte materno (rispettivamente lo 0,1% e lo 0,02% della dose somministrata).

L'emivita di eliminazione è di circa 6 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione. In pazienti con più di 75 anni l'emivita può allungarsi di circa 1,4 volte.

Nell'uomo il tramadolo viene ampiamente metabolizzato attraverso i processi di N- e O-demetilazione e di coniugazione con acido glucuronico dei prodotti della O-demetilazione. Solo il metabolita O-demetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Gli altri metaboliti presentano notevoli differenze quantitative da un soggetto all'altro: a tutt'oggi nelle urine sono stati identificati 11 metaboliti diversi. Esperimenti su animali hanno dimostrato che l'O-demetiltramadolo ha una potenza da 2 a 4 volte superiore a quella del composto progenitore. In 6 volontari sani l'emivita è risultata pari a 7,9 ore (min: 5,4 ore; max: 9,6 ore), simile a quella del tramadolo.

L'inibizione di uno o di entrambi gli isoenzimi CYP3A4 e/o CYP2D6, coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può modificare la concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Fino a oggi non sono state osservate interazioni di significatività clinica. Il tramadolo e i suoi metaboliti vengono escreti quasi completamente per via renale. Attraverso l'escrezione urinaria complessiva si recupera il 90% della radioattività totale della dose somministrata. L'emivita può essere leggermente più lunga in caso di insufficienza epatica o renale. In pazienti con cirrosi epatica è stata osservata



un'emivita di eliminazione di  $13,3 \pm 4,9$  ore per il tramadolo e di  $18,5 \pm 9,4$  ore per l'O-demetiltramadolo, con un caso estremo di emivite di eliminazione rispettivamente di 22,3 e 36 ore. Nell'insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) sono state osservate emivite di eliminazione pari rispettivamente a  $11 \pm 3,2$  e a  $16,9 \pm 3$  ore, con un caso estremo rispettivamente di 19,5 e 43,2 ore. Nell'ambito del regime posologico raccomandato per il trattamento *Tridural* presenta un profilo farmacocinetico lineare.

La correlazione tra concentrazione sierica ed effetto analgesico è dose-dipendente ma varia considerevolmente da un soggetto all'altro. Di solito risulta efficace una concentrazione sierica compresa tra 100 ng/ml e 300 ng/ml.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari sulla base di studi di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva. Studi su animali non hanno indicato alcun effetto teratogeno, ma a dosi elevate è stata osservata la comparsa di fetotossicità conseguente alla tossicità materna.

Nei ratti, dosi di tramadolo  $\geq 50$  mg/kg/die hanno provocato effetti tossici negli animali in gestazione e un incremento della mortalità neonatale. Nella prole sono stati osservati ritardo della crescita, sotto forma di alterazioni dell'ossificazione, e ritardo dell'apertura della vagina e degli occhi. Negli animali maschi non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità. A dosi elevate ( $\geq 50$ mg/kg/die), negli animali di sesso femminile è stata osservata una riduzione del tasso di gravidanze.

Nei conigli, per dosi superiori a 125 mg/kg sono stati osservati effetti tossici nelle madri e alterazioni scheletriche nella prole. Alcuni esperimenti in vitro hanno mostrato segni di effetti mutageni ma gli studi in vivo non hanno evidenziato alcun effetto di questo tipo. Sulla base dei risultati disponibili fino a oggi il tramadolo può essere classificato come sostanza non mutagena.

Il potenziale cancerogeno del tramadolo cloridrato è stato studiato in ratti e topi. Lo studio nei ratti non ha mostrato alcun incremento della frequenza dei tumori correlati al principio attivo. Nello studio sui topi è stato osservato un aumento della frequenza degli adenomi epatocellulari negli animali di sesso maschile (incremento non significativo dose-dipendente oltre i 15 mg/kg) e un aumento dei tumori polmonari nelle femmine per tutti i gruppi posologici (incremento significativo ma non dose-dipendente).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polivinile acetato, Povidone, Sodio laurilsolfato e Silice (Kollidon SR),  
Gomma xantana,  
Olio vegetale idrogenato (olio di semi di cotone),  
Magnesio stearato,  
Silice colloidale anidra,  
Idrossipropil diamido fosfato (E1442) (Contramid).

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Flaconi in HDPE: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

- blister in PVC/PVDC rivestiti con foglio di alluminio contenenti 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60 o 100 compresse a rilascio prolungato

-blister in PVC/PE/PCTFE rivestiti con foglio di alluminio contenenti 5, 10, 15, 30, 60 o 100 compresse a rilascio prolungato

-Flaconi in HDPE contenenti 100 compresse a rilascio prolungato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Endo Ventures Limited

**First Floor, Minerva House**

**Simmons Court Road, Ballsbridge, Dublin 4**

Irlanda

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

Blister in PVC/PVDC rivestiti con foglio di alluminio:

Scatola da 5 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003011

Scatola da 10 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003023

Scatola da 15 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003035

Scatola da 20 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003340

Scatola da 30 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003047

Scatola da 50 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003353

Scatola da 60 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003050

Scatola da 100 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003062

Blister in PVC/PE/PCTFE rivestiti con foglio di alluminio:

Scatola da 5 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003074

Scatola da 10 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003086

Scatola da 15 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003098

Scatola da 30 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003100

Scatola da 60 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003112

Scatola da 100 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003124

Flacone in HDPE:

Flacone da 100 compresse a rilascio prolungato da 100 mg AIC N. 037003252

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

Data AIC: 15 Novembre 2006

Data Rinnovo AIC: 2 Febbraio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tridural 200 mg compresse a rilascio prolungato

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una 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.

Compressa rotonda, liscia, bianca o biancastra, a margini smussati, biconvessa.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del dolore da moderato a grave.

#### **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 scegliere la dose minima efficace.

*Adulti e adolescenti (dai 12 anni in su):*

La dose iniziale è di una compressa a rilascio prolungato da 100 mg una volta al giorno. La dose abituale è di una compressa a rilascio prolungato da 200 mg una volta al giorno, da assumere preferibilmente alla sera. Se il dolore non viene alleviato a sufficienza si può aumentare la dose aggiungendo 100 mg per volta, fino a 300 mg o a un massimo di 400 mg una volta al giorno.

Tranne nei casi di particolari circostanze cliniche, non deve essere superata la dose giornaliera di 400 mg di tramadolo.

*Tridural* non deve essere utilizzato per periodi superiori a quelli strettamente necessari. Se la natura e la gravità della malattia rendono necessario un trattamento prolungato del dolore, deve essere posta continua e regolare attenzione (se necessario includendo periodi di sospensione del trattamento) alla verifica della necessità di prolungare il trattamento.

*Bambini (al di sotto dei 12 anni):*

La somministrazione di *Tridural* non è raccomandata in bambini (al di sotto dei 12 anni di età).

*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.

*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.

L'uso di *Tridural* non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina < 10 ml/min, vedere paragrafo 4.3). Procedere con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.5).

**Modo di somministrazione**

Le compresse vanno deglutite intere, con una quantità sufficiente di liquido, senza dividerle né masticarle. È possibile assumere le compresse con o senza cibo.

*Tridural* è disponibile in compresse con dosaggi diversi. Se necessario, utilizzare le compresse della dose più appropriata per raggiungere la posologia richiesta.

*Tridural* deve essere assunto ogni 24 ore.

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al tramadolo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Intossicazione acuta o sovradosaggio da sostanze che deprimono il SNC (alcol, ipnotici, altri analgesici oppioidi, ecc.).

Pazienti che assumono un trattamento concomitante con inibitori delle MAO o che sono stati trattati con questi farmaci nelle 2 settimane precedenti (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con linezolid (vedere paragrafo 4.5).

Grave insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina < 10 ml/min).

Epilessia non adeguatamente controllata con il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Il tramadolo non deve essere somministrato a lungo termine (più di 2 o 3 giorni) durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Durante il trattamento con il tramadolo non è raccomandata l'assunzione di alcolici. Non è raccomandato il trattamento concomitante con la carbamazepina (vedere paragrafo 4.5).

**Avvertenze**

La possibilità di indurre dipendenza con il tramadolo è limitata, tuttavia con l'utilizzo prolungato possono manifestarsi tolleranza e dipendenza psicologica e/o fisica. Alle dosi terapeutiche, sintomi da astinenza sono stati segnalati con una frequenza di 1 caso su 8000, mentre le segnalazioni di dipendenza e abuso sono state meno frequenti. Tenendo conto della possibilità che si manifestino segni di dipendenza o di astinenza, si deve valutare periodicamente la necessità clinica di proseguire il trattamento analgesico. In

pazienti inclini all'abuso o alla dipendenza da farmaci il tramadolo va usato solo per brevi periodi e sotto stretto controllo medico.

Il tramadolo non è adatto come terapia sostitutiva in pazienti dipendenti dagli oppioidi. Nonostante sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non è in grado di sopprimere i sintomi dell'astinenza da morfina.

#### Depressione respiratoria o pazienti che assumono farmaci che deprimono il SNC:

Si raccomanda di procedere con cautela nella somministrazione del tramadolo in pazienti a rischio di depressione respiratoria o che assumono farmaci che possono deprimere la funzione respiratoria.

#### **Precauzioni**

Il tramadolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti che presentano trauma cranico, aumento della pressione intracranica, insufficienza epatica o renale, in pazienti in stato di shock, con alterazione dello stato di coscienza (senza causa evidente), con disturbi a carico dei centri respiratori o disfunzione respiratoria e in pazienti diabetici a causa della possibilità di insorgenza di ipoglicemia con l'uso di tramadolo.

Il rischio di convulsioni aumenta somministrando il tramadolo a una dose superiore a quella massima giornaliera consigliata (400 mg). Sono stati segnalati casi di convulsioni alle dosi terapeutiche. In pazienti con epilessia sotto controllo o in quelli a rischio di convulsioni il trattamento con il tramadolo va effettuato solo se strettamente necessario. Il rischio di convulsioni aumenta nei pazienti che assumono farmaci concomitanti che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5).

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

##### **Terapie concomitanti controindicate durante il trattamento con il tramadolo**

Non utilizzare il tramadolo in associazione con gli inibitori selettivi o non selettivi delle MAO. Può manifestarsi la sindrome serotoninergica (diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, stato confusionale e coma) (vedere paragrafo 4.3).

Linezolid: le esperienze di trattamento con gli inibitori non selettivi delle MAO indicano un rischio di sviluppare la sindrome serotoninergica, caratterizzata da diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, stato confusionale e coma.

##### **Terapie concomitanti non raccomandate durante il trattamento con il tramadolo**

Agonisti-antagonisti misti (buprenorfina, nalbufina e pentazocina): il trattamento concomitante con il tramadolo non è raccomandato perché in teoria, a causa del blocco competitivo dei recettori, si potrebbe ridurre l'effetto analgesico dell'agonista puro con il rischio che si manifestino sintomi da astinenza.

Alcool: l'alcool accentua l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. La sonnolenza che ne deriva può essere pericolosa durante la guida o la messa



in azione di macchinari. Durante il trattamento con il tramadolo non devono essere consumati bevande alcoliche e medicinali contenenti alcool (vedere paragrafo 4.7).

Carbamazepina (induttore enzimatico): possibile abbassamento della concentrazione plasmatica del tramadolo e del suo metabolita farmacologicamente attivo, con conseguente riduzione dell'effetto analgesico.

Naltrexone: l'uso del tramadolo con il naltrexone può ridurre l'effetto analgesico. Se necessario, la dose dell'analgesico può essere aumentata.

### **Terapie concomitanti da utilizzare con cautela durante il trattamento con il tramadolo**

Altri derivati della morfina (compresi i sedativi della tosse e i trattamenti sostitutivi), benzodiazepine, barbiturici: forte rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.

Altri farmaci che deprimono il SNC: analgesici oppioidi, barbiturici, benzodiazepine, antidepressivi sedativi, antistaminici H<sub>1</sub> sedativi, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, ipnotici, neurolettici, antiipertensivi ad azione centrale, talidomide, baclofene: aumento del rischio di depressione del sistema nervoso centrale. L'effetto risultante sulla vigilanza può rendere pericoloso guidare o azionare macchinari.

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 di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- 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 generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

Venlafaxina: rischio di convulsioni e/o della sindrome serotoninergica.

Procedere con cautela in caso di trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (es. warfarin), dal momento che in alcuni pazienti sono stati segnalati incrementi dell'INR ed ecchimosi.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

**Fertilità:**

Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità con Tridural.

**Gravidanza:**

Il tramadolo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di

assoluta necessità. I dati clinici disponibili non sono sufficienti a una valutazione adeguata della sicurezza dell'uso del tramadolo nelle donne in gravidanza.

Come con gli altri analgesici oppioidi:

- il tramadolo attraversa la barriera placentare
- a qualunque dose, l'uso cronico del tramadolo può indurre una sindrome da astinenza nei neonati
- anche se somministrati per brevi periodi, dosi elevate alla fine della gravidanza possono indurre depressione respiratoria nel neonato.

Studi su animali non hanno indicato alcun effetto teratogeno, ma a dosi elevate è stata osservata la comparsa di fetotossicità conseguente alla tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento:

Piccole quantità di tramadolo e dei suoi metaboliti sono state rinvenute nel latte materno umano. Un bambino potrebbe ingerire lo 0,1% della singola dose somministrata alla madre. Una singola somministrazione di tramadolo solitamente non richiede l'interruzione dell'allattamento, mentre qualora sia necessario somministrare il farmaco per diversi giorni (più di 2 o 3) si deve sospendere l'allattamento. L'allattamento al seno è controindicato ove sia necessario un trattamento a lungo termine dopo il parto (vedere paragrafo 4.3).

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

Il tramadolo può provocare vertigini e/o sonnolenza e, anche se usato secondo le prescrizioni, influisce sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tale effetto può comparire all'inizio del trattamento e può essere potenziato dall'alcool e dall'uso concomitante di altre sostanze che deprimono il SNC o di antistaminici. In presenza di tale effetto, avvertire i pazienti di non guidare veicoli e non usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati segnalati con maggiore frequenza, nausea e vertigini, sono stati osservati in più del 10% dei pazienti.

##### *Patologie cardiache*

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): effetti sui meccanismi di regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione ortostatica o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti indesiderati si verificano in particolare dopo somministrazione endovenosa e in pazienti che si sottopongono ad esercizio fisico.

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): bradicardia, aumento della pressione arteriosa.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Molto comune ( $\geq 1/10$ ): vertigine.

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): cefalee, stato confusionale.

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): alterazioni dell'appetito, parestesia, tremore,

depressione respiratoria, convulsioni epilettiformi.

La depressione respiratoria può manifestarsi qualora vengano somministrate dosi di gran lunga superiori a quelle consigliate e in caso di somministrazione concomitante di altri medicinali che deprimono il SNC. (Vedere paragrafo 4.5). Le convulsioni epilettiformi si manifestano soprattutto in seguito alla somministrazione di dosi elevate di tramadolo o al trattamento concomitante con medicinali che abbassano la soglia convulsiva o che scatenano le convulsioni. (Vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Disturbi psichiatrici*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): allucinazioni, stato confusionale, disturbi del sonno, incubi.

Raramente, in seguito alla somministrazione del tramadolo, possono manifestarsi vari effetti indesiderati di tipo psichiatrico, la cui natura e gravità variano da un paziente all'altro (in base alla reattività individuale e alla durata del trattamento). Si possono osservare disturbi dell'umore (di solito euforia, a volte disforia), modificazioni dell'attività (di solito una riduzione, a volte un aumento dell'attività) e modificazioni delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio la capacità di prendere decisioni, disturbi della percezione). Può verificarsi dipendenza.

#### *Patologie dell'occhio*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): visione offuscata.

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

È stato segnalato un aggravamento dell'asma, anche se non è stata confermata la correlazione causale.

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune ( $\geq 1/10$ ): nausea.

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

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): irritazione gastrointestinale (sensazione di pesantezza allo stomaco, flatulenza).

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

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

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): reazioni cutanee (per esempio prurito, eritema, orticaria)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): debolezza muscolare.

#### *Patologie epatobiliari*

In alcuni casi isolati è stato segnalato un aumento dei livelli degli enzimi epatici durante il trattamento con il tramadolo.

#### *Patologie renali e urinarie*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): disturbi della minzione (difficoltà alla minzione e ritenzione urinaria).

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibilo, edema di Quincke) e anafilassi. Si possono verificare sintomi da astinenza simili a quelli che si osservano durante la sospensione degli oppioidi, come agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Sono stati segnalati anche altri sintomi da astinenza come: attacchi di panico, ansia profonda, allucinazioni, parestesia, tinnito e altri disturbi a carico del SNC.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

In linea di massima, i sintomi dell'intossicazione da tramadolo sono gli stessi degli altri analgesici ad azione centrale (oppioidi). In particolare si osservano miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'insufficienza respiratoria.

Effetto inatteso da sovradosaggio: casi di sindrome serotoninergica sono stati segnalati in concomitanza di sovradosaggio o abuso di tramadolo.

### Trattamento

Si applicano le procedure generali di emergenza, compresa l'assistenza alla funzione respiratoria e a quella cardiocircolatoria.

Svuotare lo stomaco inducendo il vomito (nel caso in cui il/la paziente sia cosciente) o tramite aspirazione gastrica. Nel caso in cui l'ingestione della dose eccessiva sia molto recente, prendere in considerazione la lavanda gastrica, senza per questo ritardare la somministrazione (ripetuta) di carbone attivo per prevenire l'assorbimento del tramadolo. L'antidoto per la depressione respiratoria è il naloxone. L'uso del naloxone aumenta il rischio di convulsioni. Studi su animali hanno dimostrato che il naloxone non è efficace nei confronti delle convulsioni. In tal caso somministrare diazepam per via endovenosa.

L'emodialisi e l'emofiltrazione rimuovono solo in minima parte il tramadolo dal plasma. Il trattamento del sovradosaggio acuto da tramadolo con la sola emodialisi o emofiltrazione non è quindi un metodo adatto di disintossicazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, altri oppioidi  
Codice ATC: N02AX02

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori della morfina  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  con una maggiore affinità per i recettori  $\mu$ . Altri meccanismi responsabili degli effetti analgesici del prodotto sono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e un aumento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo ha un effetto sedativo sulla tosse. A differenza della morfina, all'interno di un ampio intervallo posologico il tramadolo non ha alcun effetto depressivo sulla respirazione, né modifica in alcun modo la motilità gastrointestinale. Gli effetti sul sistema cardiovascolare tendono a essere lievi. La potenza del tramadolo è tra 1/10 e 1/6 di quella della morfina.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione di una singola dose di *Tridural* per via orale l'assorbimento supera il 90%.

La biodisponibilità assoluta è del 70% circa, indipendentemente dall'assunzione di cibo. La differenza tra il tramadolo assorbito e quello non metabolizzato disponibile è dovuta probabilmente a un limitato effetto di primo passaggio. Dopo somministrazione orale l'effetto di primo passaggio è al massimo del 30%.

Il tramadolo possiede un'elevata affinità tissutale (volume di distribuzione =  $203 \pm 40$  litri). Il 20% circa si lega alle proteine plasmatiche.

In seguito alla somministrazione a digiuno di un'unica compressa a rilascio prolungato da 200 mg di *Tridural* occorrono in media 6,0 ore ( $t_{max}$ ) per raggiungere un picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di  $241 \pm 62$  ng/ml.

Il tramadolo attraversa la barriera ematoencefalica e la placenta. Piccolissime quantità del principio attivo e del suo derivato O-demetilato sono state riscontrate nel latte materno (rispettivamente lo 0,1% e lo 0,02% della dose somministrata).

L'emivita di eliminazione è di circa 6 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione. In pazienti con più di 75 anni l'emivita può allungarsi di circa 1,4 volte.

Nell'uomo il tramadolo viene ampiamente metabolizzato attraverso i processi di N- e O-demetilazione e di coniugazione con acido glucuronico dei prodotti della O-demetilazione. Solo il metabolita O-demetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Gli altri metaboliti presentano notevoli differenze quantitative da un soggetto all'altro: a tutt'oggi nelle urine sono stati identificati 11 metaboliti diversi. Esperimenti su animali hanno dimostrato che l'O-demetiltramadolo ha una potenza da 2 a 4 volte superiore a quella del composto progenitore. In 6 volontari sani l'emivita è risultata pari a 7,9 ore (min: 5,4 ore; max: 9,6 ore), simile a quella del tramadolo.

L'inibizione di uno o di entrambi gli isoenzimi CYP3A4 e/o CYP2D6, coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può modificare la concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Fino a oggi non sono state



osservate interazioni di significatività clinica. Il tramadolo e i suoi metaboliti vengono escreti quasi completamente per via renale. Attraverso l'escrezione urinaria complessiva si recupera il 90% della radioattività totale della dose somministrata. L'emivita può essere leggermente più lunga in caso di insufficienza epatica o renale. In pazienti con cirrosi epatica è stata osservata un'emivita di eliminazione di  $13,3 \pm 4,9$  ore per il tramadolo e di  $18,5 \pm 9,4$  ore per l'O-demetiltramadolo, con un caso estremo di emivite di eliminazione rispettivamente di 22,3 e 36 ore. Nell'insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) sono state osservate emivite di eliminazione pari rispettivamente a  $11 \pm 3,2$  e a  $16,9 \pm 3$  ore, con un caso estremo rispettivamente di 19,5 e 43,2 ore. Nell'ambito del regime posologico raccomandato per il trattamento *Tridural* presenta un profilo farmacocinetico lineare.

La correlazione tra concentrazione sierica ed effetto analgesico è dose-dipendente ma varia considerevolmente da un soggetto all'altro. Di solito risulta efficace una concentrazione sierica compresa tra 100 ng/ml e 300 ng/ml.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari sulla base di studi di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva. Studi su animali non hanno indicato alcun effetto teratogeno, ma a dosi elevate è stata osservata la comparsa di fetotossicità conseguente alla tossicità materna.

Nei ratti, dosi di tramadolo  $\geq 50$  mg/kg/die hanno provocato effetti tossici negli animali in gestazione e un incremento della mortalità neonatale. Nella prole sono stati osservati ritardo della crescita, sotto forma di alterazioni dell'ossificazione, e ritardo dell'apertura della vagina e degli occhi. Negli animali maschi non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità. A dosi elevate ( $\geq 50$  mg/kg/die), negli animali di sesso femminile è stata osservata una riduzione del tasso di gravidanze.

Nei conigli, per dosi superiori a 125 mg/kg sono stati osservati effetti tossici nelle madri e alterazioni scheletriche nella prole. Alcuni esperimenti in vitro hanno mostrato segni di effetti mutageni ma gli studi in vivo non hanno evidenziato alcun effetto di questo tipo. Sulla base dei risultati disponibili fino a oggi il tramadolo può essere classificato come sostanza non mutagena.

Il potenziale cancerogeno del tramadolo cloridrato è stato studiato in ratti e topi. Lo studio nei ratti non ha mostrato alcun incremento della frequenza dei tumori correlati al principio attivo. Nello studio sui topi è stato osservato un aumento della frequenza degli adenomi epatocellulari negli animali di sesso maschile (incremento non significativo dose-dipendente oltre i 15 mg/kg) e un aumento dei tumori polmonari nelle femmine per tutti i gruppi posologici (incremento significativo ma non dose-dipendente).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polivinile acetato, Povidone, Sodio laurilsolfato e Silice (Kollidon SR), Gomma xantana,



Olio vegetale idrogenato (olio di semi di cotone),  
Magnesio stearato,  
Silice colloidale anidra,  
Idrossipropil diamido fosfato (E1442) (Contramid).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Blister: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Flaconi in HDPE: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

- blister in PVC/PVDC rivestiti con foglio di alluminio contenenti 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60 o 100 compresse

- blister in PVC/PE/PCTFE rivestiti con foglio di alluminio contenenti 5, 10, 15, 30, 60 o 100 compresse a rilascio prolungato

- Flaconi in HDPE contenenti 100 compresse a rilascio prolungato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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**

Endo Ventures Limited

First Floor, Minerva House

Simmonscourt Road, Ballsbridge, Dublin 4

Irlanda

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

Blister in PVC/PVDC rivestiti con foglio di alluminio:

Scatola da 5 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003136

Scatola da 10 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003148

Scatola da 15 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003151

Scatola da 20 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003365

Scatola da 30 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003163

Scatola da 50 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003377

Scatola da 60 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003175

Scatola da 100 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003187

Blister in PVC/PE/PCTFE rivestiti con foglio di alluminio:

Scatola da 5 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003199

Scatola da 10 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003201

Scatola da 15 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003213

Scatola da 30 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003225

Scatola da 60 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003237  
Scatola da 100 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003249

Flacone in HDPE:

Flacone da 100 compresse a rilascio prolungato da 200 mg AIC N. 037003264

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

Data AIC: 15 Novembre 2006

Data Rinnovo AIC: 2 Febbraio 2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tridural 300 mg compresse a rilascio prolungato

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa a rilascio prolungato contiene 300 mg di tramadolo cloridrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa rotonda, liscia, bianca o biancastra, a margini smussati, biconvessa.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del dolore da moderato a grave.

#### **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 scegliere la dose minima efficace.

*Adulti e adolescenti (dai 12 anni in su):*

La dose iniziale è di una compressa a rilascio prolungato da 100 mg una volta al giorno. La dose abituale è di una compressa a rilascio prolungato da 200 mg una volta al giorno, da assumere preferibilmente alla sera. Se il dolore non viene alleviato a sufficienza si può aumentare la dose aggiungendo 100 mg per volta, fino a 300 mg o a un massimo di 400 mg una volta al giorno.

Tranne nei casi di particolari circostanze cliniche, non deve essere superata la dose giornaliera di 400 mg di tramadolo.

*Tridural* non deve essere utilizzato per periodi superiori a quelli strettamente necessari. Se la natura e la gravità della malattia rendono necessario un trattamento prolungato del dolore, deve essere posta continua e regolare attenzione (se necessario includendo periodi di sospensione del trattamento) alla verifica della necessità di prolungare il trattamento.

*Bambini (al di sotto dei 12 anni):*

La somministrazione di *Tridural* non è raccomandata in bambini (al di sotto dei 12 anni di età).

*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.

***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.

L'uso di *Tridural* non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina < 10 ml/min, vedere paragrafo 4.3). Procedere con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.5).

**Modo di somministrazione**

Le compresse vanno deglutite intere, con una quantità sufficiente di liquido, senza dividerle né masticarle. È possibile assumere le compresse con o senza cibo.

*Tridural* è disponibile in compresse con dosaggi diversi. Se necessario, utilizzare le compresse della dose più appropriata per raggiungere la posologia richiesta.

*Tridural* deve essere assunto ogni 24 ore.

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al tramadolo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Intossicazione acuta o sovradosaggio da sostanze che deprimono il SNC (alcol, ipnotici, altri analgesici oppioidi, ecc.).

Pazienti che assumono un trattamento concomitante con inibitori delle MAO o che sono stati trattati con questi farmaci nelle 2 settimane precedenti (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con linezolid (vedere paragrafo 4.5).

Grave insufficienza epatica o renale (clearance della creatinina < 10 ml/min).

Epilessia non adeguatamente controllata con il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Il tramadolo non deve essere somministrato a lungo termine (più di 2 o 3 giorni) durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Durante il trattamento con il tramadolo non è raccomandata l'assunzione di alcolici. Non è raccomandato il trattamento concomitante con la carbamazepina (vedere paragrafo 4.5).

**Avvertenze**

La possibilità di indurre dipendenza con il tramadolo è limitata, tuttavia con l'utilizzo prolungato possono manifestarsi tolleranza e dipendenza psicologica e/o fisica. Alle dosi terapeutiche, sintomi da astinenza sono stati segnalati con una frequenza di 1 caso su 8000, mentre le segnalazioni di dipendenza e abuso sono state meno frequenti.

Tenendo conto della possibilità che si manifestino segni di dipendenza o di astinenza, si deve valutare periodicamente la necessità clinica di proseguire il trattamento analgesico. In pazienti inclini all'abuso o alla dipendenza da farmaci il tramadolo va usato solo per brevi periodi e sotto stretto controllo medico.

Il tramadolo non è adatto come terapia sostitutiva in pazienti dipendenti dagli oppioidi. Nonostante sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non è in grado di sopprimere i sintomi dell'astinenza da morfina.

Depressione respiratoria o pazienti che assumono farmaci che deprimono il SNC:

Si raccomanda di procedere con cautela nella somministrazione del tramadolo in pazienti a rischio di depressione respiratoria o che assumono farmaci che possono deprimere la funzione respiratoria.

### **Precauzioni**

Il tramadolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti che presentano trauma cranico, aumento della pressione intracranica, insufficienza epatica o renale, nei pazienti in stato di shock, con alterazione dello stato di coscienza (senza causa evidente), con disturbi a carico dei centri respiratori o disfunzione respiratoria e in pazienti diabetici a causa della possibilità di insorgenza di ipoglicemia con l'uso di tramadolo.

Il rischio di convulsioni aumenta somministrando il tramadolo a una dose superiore a quella massima giornaliera consigliata (400 mg). Sono stati segnalati casi di convulsioni alle dosi terapeutiche. In pazienti con epilessia sotto controllo o in quelli a rischio di convulsioni il trattamento con il tramadolo va effettuato solo se strettamente necessario. Il rischio di convulsioni aumenta in pazienti che assumono farmaci concomitanti che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5).

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

### **Terapie concomitanti controindicate durante il trattamento con il tramadolo**

Non utilizzare il tramadolo in associazione con gli inibitori selettivi o non selettivi delle MAO. Può manifestarsi la sindrome serotoninergica (diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, stato confusionale e coma) (vedere paragrafo 4.3).

Linezolid: le esperienze di trattamento con gli inibitori non selettivi delle MAO indicano un rischio di sviluppare la sindrome serotoninergica, caratterizzata da diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, stato confusionale e coma.

### **Terapie concomitanti non raccomandate durante il trattamento con il tramadolo**

Agonisti-antagonisti misti (buprenorfina, nalbufina e pentazocina): il trattamento concomitante con il tramadolo non è raccomandato perché in teoria, a causa del blocco competitivo dei recettori, si potrebbe ridurre l'effetto analgesico dell'agonista puro con il rischio che si manifestino sintomi da astinenza.

Alcool: l'alcool accentua l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. La sonnolenza che ne deriva può essere pericolosa durante la guida o la messa in azione di macchinari. Durante il trattamento con il tramadolo non devono essere consumati bevande alcoliche e medicinali contenenti alcool (vedere paragrafo 4.7).

Carbamazepina (induttore enzimatico): possibile abbassamento della concentrazione plasmatica del tramadolo e del suo metabolita farmacologicamente attivo, con conseguente riduzione dell'effetto analgesico.

Naltrexone: l'uso del tramadolo con il naltrexone può ridurre l'effetto analgesico. Se necessario, la dose dell'analgesico può essere aumentata.

### **Terapie concomitanti da utilizzare con cautela durante il trattamento con il tramadolo**

Altri derivati della morfina (compresi i sedativi della tosse e i trattamenti sostitutivi), benzodiazepine, barbiturici: forte rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.

Altri farmaci che deprimono il SNC: analgesici oppioidi, barbiturici, benzodiazepine, antidepressivi sedativi, antistaminici H<sub>1</sub> sedativi, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, ipnotici, neurolettici, antiipertensivi ad azione centrale, talidomide, baclofene: aumento del rischio di depressione del sistema nervoso centrale. L'effetto risultante sulla vigilanza può rendere pericoloso guidare o azionare macchinari.

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 di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

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

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

Venlafaxina: rischio di convulsioni e/o della sindrome serotoninergica.

Procedere con cautela in caso di trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (es. warfarin), dal momento che in alcuni pazienti sono stati segnalati incrementi dell'INR ed ecchimosi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

**Fertilità:**

Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità con Tridural.

**Gravidanza:**

Il tramadolo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. I dati clinici disponibili non sono sufficienti a una valutazione adeguata della sicurezza dell'uso del tramadolo nelle donne in gravidanza.

Come con gli altri analgesici oppioidi:

- il tramadolo attraversa la barriera placentare
- a qualunque dose, l'uso cronico del tramadolo può indurre una sindrome da astinenza nei neonati
- anche se somministrati per brevi periodi, dosi elevate alla fine della gravidanza possono indurre depressione respiratoria nel neonato.

Studi su animali non hanno indicato alcun effetto teratogeno, ma a dosi elevate è stata osservata la comparsa di fetotossicità conseguente alla tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

**Allattamento:**

Piccole quantità di tramadolo e dei suoi metaboliti sono state rinvenute nel latte materno umano. Un bambino potrebbe ingerire lo 0,1% della singola dose somministrata alla madre. Una singola somministrazione di tramadolo solitamente non richiede l'interruzione dell'allattamento, mentre qualora sia necessario somministrare il farmaco per diversi giorni (più di 2 o 3) si deve sospendere l'allattamento. L'allattamento al seno è controindicato ove sia necessario un trattamento a lungo termine dopo il parto (vedere paragrafo 4.3).

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

Il tramadolo può provocare vertigini e/o sonnolenza e, anche se usato secondo le prescrizioni, influisce sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tale effetto



può comparire all'inizio del trattamento e può essere potenziato dall'alcool e dall'uso concomitante di altre sostanze che deprimono il SNC o di antistaminici. In presenza di tale effetto, avvertire i pazienti di non guidare veicoli e non usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati segnalati con maggiore frequenza, nausea e vertigini, sono stati osservati in più del 10% dei pazienti.

##### *Patologie cardiache*

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): effetti sui meccanismi di regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione ortostatica o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti indesiderati si verificano in particolare dopo somministrazione endovenosa e in pazienti che si sottopongono ad esercizio fisico.

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): bradicardia, aumento della pressione arteriosa.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Molto comune ( $\geq 1/10$ ): vertigine.

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): cefalee, stato confusionale.

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): alterazioni dell'appetito, parestesia, tremore, depressione respiratoria, convulsioni epilettiformi.

La depressione respiratoria può manifestarsi qualora vengano somministrate dosi di gran lunga superiori a quelle consigliate e in caso di somministrazione concomitante di altri medicinali che deprimono il SNC. (Vedere paragrafo 4.5).

Le convulsioni epilettiformi si manifestano soprattutto in seguito alla somministrazione di dosi elevate di tramadolo o al trattamento concomitante con medicinali che abbassano la soglia convulsiva o che scatenano le convulsioni. (Vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### *Disturbi psichiatrici*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): allucinazioni, stato confusionale, disturbi del sonno, incubi.

Raramente, in seguito alla somministrazione del tramadolo, possono manifestarsi vari effetti indesiderati di tipo psichiatrico, la cui natura e gravità variano da un paziente all'altro (in base alla reattività individuale e alla durata del trattamento). Si possono osservare disturbi dell'umore (di solito euforia, a volte disforia), modificazioni dell'attività (di solito una riduzione, a volte un aumento dell'attività) e modificazioni delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio la capacità di prendere decisioni, disturbi della percezione). Può verificarsi dipendenza.

##### *Patologie dell'occhio*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): visione offuscata.

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

È stato segnalato un aggravamento dell'asma, anche se non è stata confermata la correlazione causale.

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune ( $\geq 1/10$ ): nausea.

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

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): irritazione gastrointestinale (sensazione di pesantezza allo stomaco, flatulenza).

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

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

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): reazioni cutanee (per esempio prurito, eritema, orticaria)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): debolezza muscolare.

#### *Patologie epatobiliari*

In alcuni casi isolati è stato segnalato un aumento dei livelli degli enzimi epatici durante il trattamento con il tramadolo.

#### *Patologie renali e urinarie*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): disturbi della minzione (difficoltà alla minzione e ritenzione urinaria).

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibilo, edema di Quincke) e anafilassi. Si possono verificare sintomi da astinenza simili a quelli che si osservano durante la sospensione degli oppioidi, come agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Sono stati segnalati anche altri sintomi da astinenza come: attacchi di panico, ansia profonda, allucinazioni, parestesia, tinnito e altri disturbi a carico del SNC.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

In linea di massima, i sintomi dell'intossicazione da tramadolo sono gli stessi degli altri analgesici ad azione centrale (oppioidi). In particolare si osservano miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'insufficienza respiratoria.

Effetto inatteso da sovradosaggio: casi di sindrome serotoninergica sono stati segnalati in concomitanza di sovradosaggio o abuso di tramadolo.

### Trattamento

Si applicano le procedure generali di emergenza, compresa l'assistenza alla funzione respiratoria e a quella cardiocircolatoria.

Svuotare lo stomaco inducendo il vomito (nel caso in cui il/la paziente sia cosciente) o tramite aspirazione gastrica. Nel caso in cui l'ingestione della dose eccessiva sia molto recente, prendere in considerazione la lavanda gastrica, senza per questo ritardare la somministrazione (ripetuta) di carbone attivo per prevenire l'assorbimento

del tramadolo. L'antidoto per la depressione respiratoria è il naloxone. L'uso del naloxone aumenta il rischio di convulsioni. Studi su animali hanno dimostrato che il naloxone non è efficace nei confronti delle convulsioni. In tal caso somministrare diazepam per via endovenosa.

L'emodialisi e l'emofiltrazione rimuovono solo in minima parte il tramadolo dal plasma. Il trattamento del sovradosaggio acuto da tramadolo con la sola emodialisi o emofiltrazione non è quindi un metodo adatto di disintossicazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, altri oppioidi

Codice ATC: N02AX02

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori della morfina  $\mu$ , delta e  $\kappa$  con una maggiore affinità per i recettori  $\mu$ . Altri meccanismi responsabili degli effetti analgesici del prodotto sono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e un aumento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo ha un effetto sedativo sulla tosse. A differenza della morfina, all'interno di un ampio intervallo posologico il tramadolo non ha alcun effetto depressivo sulla respirazione, né modifica in alcun modo la motilità gastrointestinale. Gli effetti sul sistema cardiovascolare tendono a essere lievi. La potenza del tramadolo è tra 1/10 e 1/6 di quella della morfina.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione di una singola dose di *Tridural* per via orale l'assorbimento supera il 90%.

La biodisponibilità assoluta è del 70% circa, indipendentemente dall'assunzione di cibo. La differenza tra il tramadolo assorbito e quello non metabolizzato disponibile è dovuta probabilmente a un limitato effetto di primo passaggio. Dopo somministrazione orale l'effetto di primo passaggio è al massimo del 30%.

Il tramadolo possiede un'elevata affinità tissutale (volume di distribuzione =  $203 \pm 40$  litri). Il 20% circa si lega alle proteine plasmatiche.

In seguito alla somministrazione a digiuno di un'unica compressa a rilascio prolungato da 200 mg di *Tridural* occorrono in media 6,0 ore ( $t_{max}$ ) per raggiungere un picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di  $241 \pm 62$  ng/ml.

Il tramadolo attraversa la barriera ematoencefalica e la placenta. Piccolissime quantità del principio attivo e del suo derivato O-demetilato sono state riscontrate nel latte materno (rispettivamente lo 0,1% e lo 0,02% della dose somministrata).

L'emivita di eliminazione è di circa 6 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione. In pazienti con più di 75 anni l'emivita può allungarsi di circa 1,4 volte.

Nell'uomo il tramadolo viene ampiamente metabolizzato attraverso i processi di N- e O-demetilazione e di coniugazione con acido glucuronico dei prodotti della O-demetilazione. Solo il metabolita O-demetiltramadolo è farmacologicamente attivo.

Gli altri metaboliti presentano notevoli differenze quantitative da un soggetto all'altro: a tutt'oggi nelle urine sono stati identificati 11 metaboliti diversi. Esperimenti su animali hanno dimostrato che l'O-demetiltramadolo ha una potenza da 2 a 4 volte superiore a quella del composto progenitore. In 6 volontari sani l'emivita è risultata pari a 7,9 ore (min: 5,4 ore; max: 9,6 ore), simile a quella del tramadolo.

L'inibizione di uno o di entrambi gli isoenzimi CYP3A4 e/o CYP2D6, coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può modificare la concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Fino a oggi non sono state osservate interazioni di significatività clinica. Il tramadolo e i suoi metaboliti vengono escreti

quasi completamente per via renale. Attraverso l'escrezione urinaria complessiva si recupera il 90% della radioattività totale della dose somministrata. L'emivita può essere leggermente più lunga in caso di insufficienza epatica o renale. In pazienti con cirrosi epatica è stata osservata un'emivita di eliminazione di  $13,3 \pm 4,9$  ore per il tramadolo e di  $18,5 \pm 9,4$  ore per l'O-demetiltramadolo, con un caso estremo di emivite di eliminazione rispettivamente di 22,3 e 36 ore. Nell'insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) sono state osservate emivite di eliminazione pari rispettivamente a  $11 \pm 3,2$  e a  $16,9 \pm 3$  ore, con un caso estremo rispettivamente di 19,5 e 43,2 ore. Nell'ambito del regime posologico raccomandato per il trattamento *Tridural* presenta un profilo farmacocinetico lineare.

La correlazione tra concentrazione sierica ed effetto analgesico è dose-dipendente ma varia considerevolmente da un soggetto all'altro. Di solito risulta efficace una concentrazione sierica compresa tra 100ng/ml e 300ng/ml.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari sulla base di studi di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva. Studi su animali non hanno indicato alcun effetto teratogeno, ma a dosi elevate è stata osservata la comparsa di fetotossicità conseguente alla tossicità materna.

Nei ratti, dosi di tramadolo  $\geq 50$  mg/kg/die hanno provocato effetti tossici negli animali in gestazione e un incremento della mortalità neonatale. Nella prole sono stati osservati ritardo della crescita, sotto forma di alterazioni dell'ossificazione, e ritardo dell'apertura della vagina e degli occhi. Negli animali maschi non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità. A dosi elevate ( $\geq 50$  mg/kg/die), negli animali di sesso femminile è stata osservata una riduzione del tasso di gravidanze.

Nei conigli, per dosi superiori a 125 mg/kg sono stati osservati effetti tossici nelle madri e alterazioni scheletriche nella prole. Alcuni esperimenti in vitro hanno mostrato segni di effetti mutageni ma gli studi in vivo non hanno evidenziato alcun effetto di questo tipo. Sulla base dei risultati disponibili fino a oggi il tramadolo può essere classificato come sostanza non mutagena.

Il potenziale cancerogeno del tramadolo cloridrato è stato studiato in ratti e topi. Lo studio nei ratti non ha mostrato alcun incremento della frequenza dei tumori correlati al principio attivo. Nello studio sui topi è stato osservato un aumento della frequenza degli adenomi epatocellulari negli animali di sesso maschile (incremento non significativo dose-dipendente oltre i 15 mg/kg) e un aumento dei tumori polmonari nelle femmine per tutti i gruppi posologici (incremento significativo ma non dose-dipendente).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polivinile acetato, Povidone, Sodio laurilsolfato e Silice (Kollidon SR),  
Gomma xantana,  
Olio vegetale idrogenato (olio di semi di cotone),  
Magnesio stearato,  
Silice colloidale anidra,  
Idrossipropil diamido fosfato (E1442) (Contramid).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Bliaster: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Flaconi in HDPE: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

- blister in PVC/PE/PCTFE rivestiti con foglio di alluminio contenenti 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60 o 100 compresse a rilascio prolungato

- Flaconi in HDPE contenente 100 compresse a rilascio prolungato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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**

Endo Ventures Limited

First Floor, Minerva House

Simmons Court Road, Ballsbridge, Dublin 4

Irlanda

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

Bliaster in PVC/PE/PCTFE rivestiti con foglio di alluminio:

Scatola da 5 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003290

Scatola da 10 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003302

Scatola da 15 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003314

Scatola da 20 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003389

Scatola da 30 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003326

Scatola da 50 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003391

Scatola da 60 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003338

Scatola da 100 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003276

Flacone in HDPE:

Flacone da 100 compresse a rilascio prolungato da 300 mg AIC N. 037003288

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

Data AIC: 15 Novembre 2006

Data Rinnovo AIC: 2 Febbraio 2010

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