

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KOLIBRI 37,5 mg / 325 mg, compresse rivestite con film

KOLIBRI 37,5 mg / 325 mg, compresse effervescenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Una compressa rivestita con film contiene: 37,5 mg di Tramadolo cloridrato e 325 mg di Paracetamolo.*

*Una compressa effervescente contiene: 37,5 mg di Tramadolo cloridrato e 325 mg di Paracetamolo*

Eccipienti con effetti noti:

Una compressa rivestita con film contiene lattosio

Una compressa effervescente contiene giallo tramonto E110, sodio (come sodio citrato, sodio bicarbonato e saccarina sodica) e solfiti (contenuti nell'aroma arancia).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film: compresse giallo pallido.

Comprese effervescenti: compresse di colore da biancastro a leggermente rosato con chiazze colorate, di forma rotonda, con i bordi piatti smussati.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

KOLIBRI è indicato per il trattamento sintomatico del dolore acuto moderato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Posologia**

##### **Adulti e adolescenti (età superiore a 12 anni)**

L'uso di KOLIBRI deve essere riservato a quei pazienti in cui è richiesta l'associazione di tramadolo e paracetamolo per il trattamento del dolore.

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace.

**KOLIBRI compresse rivestite con film:** il dosaggio iniziale raccomandato di KOLIBRI è di 2 compresse. Se necessario, possono essere somministrate ulteriori dosi fino a 8 compresse al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadolo e 2600 mg di paracetamolo).

**KOLIBRI compresse effervescenti:** il dosaggio iniziale raccomandato di KOLIBRI è di 2 compresse. Se necessario, possono essere somministrate ulteriori dosi fino a 8 compresse al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadolo e 2600 mg di paracetamolo).

L'intervallo fra le somministrazioni non deve essere inferiore a 6 ore.

KOLIBRI non deve essere somministrato in nessun caso per un periodo di tempo superiore a quello strettamente necessario (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Se, data la natura e la gravità della malattia, è richiesto un trattamento analgesico ripetuto o a lungo termine con KOLIBRI, deve essere effettuato un monitoraggio attento e regolare (con periodi di sospensione del trattamento quando possibile) in modo da valutare se è necessaria la continuazione della terapia.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di KOLIBRI non sono state valutate in bambini di età inferiore a 12 anni. Quindi, il trattamento non è raccomandato in questa fascia d'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 KOLIBRI non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con una sufficiente quantità di liquidi. Non devono essere rotte o masticate.

Le compresse effervescenti devono essere sciolte in un bicchiere di acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1 "Elenco degli eccipienti");
- Intossicazione acuta da alcool, farmaci ipnotici, analgesici centrali, oppioidi o sostanze psicotrope;
- KOLIBRI non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con inibitori delle monoamminossidasi o che li hanno assunti nelle ultime 2 settimane (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali o altre forme di interazione");
- Insufficienza epatica grave;
- Grave anemia emolitica;
- Gravidanza
- Epilessia non controllata dal trattamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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

### Avvertenze

- Negli adulti e nei ragazzi con età superiore a 12 anni non deve essere superato il dosaggio massimo di 8 compresse di KOLIBRI al giorno. Per evitare problemi di sovradosaggio, si deve consigliare al paziente di non superare il dosaggio raccomandato e di non utilizzare contemporaneamente altri farmaci contenenti paracetamolo (inclusi i prodotti da banco) o tramadolo senza il parere di un medico.
- In caso di insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina < 10 ml/min), l'uso di KOLIBRI non è raccomandato.
- In pazienti con grave insufficienza epatica, KOLIBRI non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Il rischio di un sovradosaggio di paracetamolo è maggiore in pazienti con epatopatia alcolica non cirrotica. In caso di insufficienza moderata, dovrebbe essere considerato attentamente il prolungamento dell'intervallo di somministrazione.
- KOLIBRI non è raccomandato in caso di grave insufficienza respiratoria.
- Il tramadolo non è adatto per il trattamento sostitutivo in pazienti con dipendenza agli oppioidi. Il tramadolo, sebbene sia un agonista degli oppioidi, non è in grado di sopprimere i sintomi da sospensione da morfina.

- Sono state osservate convulsioni in pazienti predisposti o in trattamento con farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva, in particolare inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici centrali o anestetici locali. Pazienti epilettici in buon controllo farmacologico o pazienti predisposti a convulsioni devono essere trattati con KOLIBRI solo se assolutamente necessario. Sono state riportate convulsioni in pazienti in trattamento con tramadolo alle dosi consigliate. Il rischio può aumentare se si superano le dosi consigliate di tramadolo.
- Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutatione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.
- Disturbi della respirazione correlati al sonno  
Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (Central Sleep Apnea, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.
- Insufficienza surrenalica  
Gli analgesici oppioidi possono occasionalmente causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi di insufficienza surrenalica acuta o cronica possono includere ad esempio forte dolore addominale, nausea e vomito, pressione arteriosa bassa, stanchezza estrema, appetito ridotto e calo ponderale.
- Sindrome da serotonina  
La sindrome da serotonina, un'affezione potenzialmente letale, è stata segnalata in pazienti trattati con tramadolo in abbinamento ad altri agenti serotoninergici o tramadolo in monoterapia (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).  
Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.  
Tra i sintomi della sindrome da serotonina possono annoverarsi alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.  
Se si sospetta la sindrome da serotonina, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi. La sospensione dei farmaci serotoninergici solitamente favorisce un rapido miglioramento.

#### Metabolismo del CYP2D6

Il tramadolo viene metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se un paziente mostra una carenza di questo enzima o ne è completamente privo, potrebbe non ottenere un adeguato effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica potrebbe presentare questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra rapido, esiste il rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosaggi comunemente prescritti.

Sintomi generali di tossicità da oppioidi comprendono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupille contratte, nausea, vomito, stipsi e mancanza di appetito. Nei casi gravi, ciò può includere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che possono mettere in pericolo la vita e molto raramente essere fatali. Le stime sulla prevalenza di metabolizzatori ultra rapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

Popolazione	Prevalenza %
Africana/Etiope	29 %
Afroamericana	da 3,4 % a 6,5 %
Asiatica	da 1,2 % a 2 %
Caucasica	da 3,6 % a 6,5 %
Greca	6,0%
Ungherese	1,9 %
Nordeuropea	da 1 % a 2 %

#### Uso post-operatorio nei bambini

Nella letteratura pubblicata ci sono state segnalazioni relative al fatto che tramadolo somministrato in ambito post-operatorio nei bambini a seguito di tonsillectomia e/o adenoidectomia per apnea ostruttiva nel sonno, ha portato al verificarsi di eventi avversi rari ma pericolosi per la vita. Occorre adottare estrema cautela quando tramadolo viene somministrato ai bambini per alleviare il dolore post-operatorio e deve essere accompagnata da un attento monitoraggio dei sintomi di tossicità da oppioidi, inclusa la depressione respiratoria.

#### Bambini con funzione respiratoria compromessa

L'uso di tramadolo non è raccomandato nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui patologie neuromuscolari, gravi patologie cardiache o respiratorie, infezioni delle vie respiratorie superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche complesse. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da oppioidi.

#### Precauzioni d'impiego

*Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o sostanze correlate*

L'uso concomitante di KOLIBRI e di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o sostanze correlate, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere KOLIBRI in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la dose più bassa possibile di KOLIBRI e la durata del trattamento concomitante deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere seguiti attentamente per quanto riguarda la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e chi si occupa di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Si può sviluppare tolleranza e dipendenza fisica e/o psichica, anche a dosaggi terapeutici, soprattutto a seguito di terapia a lungo termine. La necessità clinica di un trattamento analgesico deve essere rivalutata ad intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2). In pazienti dipendenti da oppiacei ed in pazienti con una storia pregressa di abuso o dipendenza da farmaci, il trattamento deve essere effettuato per brevi periodi e sotto controllo medico.

KOLIBRI deve essere usato con cautela in pazienti con trauma cranico, in pazienti con tendenza agli attacchi convulsivi, disturbi del tratto biliare, in stato di shock, in pazienti con alterazioni dello stato di coscienza per cause sconosciute, in pazienti con disturbi del centro del respiro o della funzione respiratoria, in pazienti con un aumento della pressione endocranica.

Sintomi di una reazione di astinenza, simili a quelli che avvengono durante la disintossicazione da oppiacei, possono presentarsi anche ai dosaggi terapeutici e con trattamenti condotti per brevi periodi di tempo (vedere paragrafo 4.8). I sintomi di astinenza possono essere evitati riducendo gradualmente la dose al momento dell'interruzione della terapia, specialmente dopo lunghi periodi di trattamento.

In alcuni pazienti il sovradosaggio di paracetamolo può causare tossicità epatica.

Raramente sono stati riportati casi di dipendenza e di abuso (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

È stato riportato, in uno studio, un aumento dei ricordi intraoperatori a seguito della somministrazione di tramadolo durante un'anestesia generale con enflurano e ossido d'azoto. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, deve essere evitato l'uso di tramadolo in corso di anestesia.

Tramadolo deve essere usato con cautela in pazienti diabetici a causa della possibile occorrenza di ipoglicemia.

Le compresse rivestite con film contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Le compresse rivestite con film contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Le compresse effervescenti contengono:

- il colorante giallo tramonto E110 che può causare reazioni allergiche.
- 179,3 mg di sodio per unità di somministrazione, equivalente a 9,0% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. La dose massima giornaliera di questo farmaco equivale al 71,2% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS con la dieta che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Kolibri compresse effervescenti è considerato ad alto contenuto di sodio. Ciò è particolarmente rilevante per chi segue una dieta a basso contenuto di sodio.
- solfiti (contenuti nell'aroma arancia) che raramente possono causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

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

È controindicato l'uso concomitante di:

- Inibitori non selettivi delle monoaminossidasi  
Rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremori, stato confusionale e coma.
- Inibitori selettivi delle monoaminossidasi A  
Estrapolazione da inibitori non selettivi delle monoaminossidasi  
Rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremori, stato confusionale e coma.
- Inibitori selettivi delle monoaminossidasi B  
Sintomi di eccitazione centrale che evocano una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremori, stato confusionale e coma.  
In caso di recente terapia con inibitori delle monoaminossidasi, devono trascorrere 2 settimane prima del trattamento con tramadolo.

Non è raccomandato l'uso concomitante di:

– Alcool

L'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi.

L'effetto sul livello di attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di medicinali contenenti alcool.

– Carbamazepina ed altri induttori enzimatici

Rischio di riduzione dell'efficacia e di una minor durata d'azione, dovuta a diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tramadolo.

Usi concomitanti che devono essere presi in considerazione:

– Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, 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 anticonvulsivante.

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

– Altri derivati degli oppioidi (inclusi farmaci antitosse e trattamenti sostitutivi).

– Aumento del rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.

– Altri farmaci sedativi del sistema nervoso centrale come i derivati degli oppioidi (inclusi farmaci antitosse e trattamenti sostitutivi), altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, farmaci antiipertensivi ad effetto centrale, talidomide, baclofene.

– Farmaci sedativi come le benzodiazepine e sostanze correlate (per es. barbiturici): l'uso concomitante di questi farmaci aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose di KOLIBRI e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

Questi farmaci possono causare un aumento della depressione centrale. L'effetto sul livello di attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

– Per una corretta prassi clinica, si dovrebbe effettuare una periodica valutazione del tempo di protrombina qualora KOLIBRI sia utilizzato contemporaneamente a farmaci warfarino simili, in quanto è stato riportato aumento dei valori di INR.

– Altri farmaci noti come inibitori del CYP3A4, quali ketoconazolo e eritromicina, potrebbero inibire il metabolismo di tramadolo (N-dealchilazione) e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata 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-operatorio.

– Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

KOLIBRI è un'associazione fissa di principi attivi che includono il tramadolo, pertanto non deve essere usato durante la gravidanza.

Non vi sono sufficienti dati per stabilirne la sicurezza. Il tramadolo somministrato prima o durante il parto non influenza la motilità uterina. Nei neonati può modificare la frequenza respiratoria in modo,

generalmente, non clinicamente rilevante. L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad una sindrome di astinenza neonatale.

### **Allattamento**

KOLIBRI è un'associazione fissa di principi attivi che includono il tramadolo.

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo somministrata alla madre viene escreta nel latte materno. Nell'immediato post-partum, una dose orale materna giornaliera fino a 400 mg corrisponde ad un quantitativo medio di tramadolo ingerito dal neonato allattato al seno pari al 3% della dose materna aggiustata secondo il peso. Per questo motivo il tramadolo non deve essere utilizzato durante l'allattamento; in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. Generalmente, l'interruzione dell'allattamento al seno non è necessaria dopo la somministrazione di una singola dose di tramadolo.

### **Fertilità**

I dati di post-marketing non suggeriscono effetti del tramadolo sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati condotti studi sulla fertilità con l'associazione tramadolo-paracetamolo.

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

Il tramadolo può causare sonnolenza e vertigini, che possono essere aggravate dall'alcool o da altri farmaci ad azione depressiva sul SNC. In tal caso il paziente non deve guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente durante gli studi clinici effettuati con l'associazione tramadolo/ paracetamolo sono stati nausea, vertigini e sonnolenza, osservati in più del 10% di pazienti. Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

La frequenza è definita come segue:

Molto comune:  $\geq 1/10$

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

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

Raro:  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$

Molto raro:  $< 1/10.000$

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

#### Patologie cardiache:

- Non comune: palpitazioni, tachicardia, aritmia.

#### Patologie vascolari:

- Non comune: ipertensione, vampate di calore

#### Patologie del sistema nervoso:

- Molto comune: capogiro, sonnolenza.
- Comune: cefalea e tremori.
- Non comune: contrazioni muscolari involontarie e parestesie.
- Raro: atassia, convulsioni, disturbi dell'eloquio, sincope.

#### Disturbi psichiatrici:

- Comune: stato confusionale, alterazioni dell'umore, ansia, nervosismo, euforia, disturbi del sonno.
- Non comune: depressione, allucinazioni, incubi, amnesia.
- Raro: delirio, farmaco dipendenza.

#### Sorveglianza post-marketing:

- Molto raro: abuso.

Patologie dell'occhio:

- Raro: visione offuscata, miosi, midriasi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

- Non comune: tinnito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

- Non comune: dispnea.

Patologie gastrointestinali:

- Molto comune: nausea.
- Comune: vomito, stipsi, secchezza delle fauci, diarrea, dolore addominale, dispepsia, flatulenza.
- Non comune: disfagia, melena.

Esami diagnostici:

- Non comune: aumento delle transaminasi epatiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

- Non nota: ipoglicemia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Patologie renali e urinarie:

- Non comune: albuminuria, disturbi della minzione (disuria e ritenzione urinaria).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

- Non comune: brividi, dolore toracico.

Sebbene non osservati durante gli studi clinici, non si può escludere la comparsa dei seguenti effetti indesiderati relativi ai singoli componenti:

**Tramadolo**

- Ipotensione, bradicardia, collasso.
- Seppur raramente è emersa dalla sorveglianza post-marketing (post marketing surveillance PMS) la possibilità di interazione farmacologica fra tramadolo e warfarin, con modificazione dell'effetto di quest'ultimo farmaco, incluso l'aumento del tempo di protrombina.
- Casi rari: reazioni allergiche con sintomi respiratori (per esempio dispnea, broncospasmo, difficoltà respiratoria, edema angioneurotico) e anafilassi.
- Casi rari: alterazione dell'appetito, debolezza muscolare e depressione respiratoria.
- Dopo somministrazione di tramadolo, potrebbero comparire effetti indesiderati di tipo psichico, con variabilità interindividuale per quanto riguarda intensità e natura (in relazione alla personalità e durata della terapia). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), dell'attività (generalmente diminuzione, occasionalmente aumento) e delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio del comportamento decisionale, disturbi della percezione).
- È stato osservato peggioramento dell'asma anche se non è stata dimostrata una relazione causale.
- Potrebbero comparire sintomi da astinenza, simili a quelli indotti dagli oppioidi: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi, osservati molto raramente dopo brusca sospensione del tramadolo, includono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del SNC.

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: con frequenza non nota: singhiozzo, sindrome da apnea centrale nel sonno.
- Patologie endocrine: in letteratura sono stati riportati casi di SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico), sebbene non sia stata stabilita una relazione causale per tramadolo.
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: in letteratura sono stati riportati casi di iponatriemia, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale per tramadolo.
- Patologie del sistema nervoso: con frequenza non nota: sindrome da serotonina

### **Paracetamolo**

- Gli effetti indesiderati sono rari ma possono comparire sintomi da ipersensibilità incluso rash cutaneo. Sono stati riportati casi molto rari di reazioni cutanee gravi. Sono stati segnalati casi di discrasia ematica, compresa la trombocitopenia ed agranulocitosi, ma non sicuramente correlati al paracetamolo.
- Sono stati riferiti numerosi casi che suggeriscono che il paracetamolo possa determinare ipoprotrombinemia quando somministrato contemporaneamente a farmaci warfarino simili. In altri studi il tempo di protrombinemia non si è modificato.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

KOLIBRI è un'associazione fissa di principi attivi. In caso di sovradosaggio, i sintomi potrebbero comprendere segni e sintomi di tossicità da tramadolo, paracetamolo o di entrambi.

### - Sintomi da sovradosaggio di tramadolo:

In linea di principio, l'intossicazione da tramadolo può determinare sintomi simili a quelli degli altri farmaci analgesici centrali (oppioidi). In particolare: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

È stata riferita anche la sindrome da serotonina.

### - Sintomi da sovradosaggio di paracetamolo:

Il sovradosaggio può essere particolarmente pericoloso nei bambini. I sintomi da sovradosaggio di paracetamolo durante le prime 24 ore sono: pallore, nausea, vomito, anoressia, dolore addominale. Il danno epatico può manifestarsi dopo 12 - 48 ore dall'ingestione. Possono comparire alterazioni del metabolismo glucidico ed acidosi metabolica. In caso di avvelenamento grave, l'insufficienza epatica può progredire fino all'encefalopatia, coma e morte. Può svilupparsi insufficienza renale acuta con necrosi tubolare anche in assenza di grave danno epatico. Sono state osservate aritmia cardiaca e pancreatite.

Negli adulti sono possibili danni epatici dopo assunzione di 7,5 - 10 g o più di paracetamolo. Va considerato che eccessive quantità di metabolita tossico (di norma sufficientemente detossificato dal glutatione dopo assunzione di dosi normali di paracetamolo), si legano in modo irreversibile al tessuto epatico.

### Trattamento d'emergenza:

- Trasferimento immediato in unità specializzata.
- Mantenimento delle funzioni respiratoria e circolatoria.
- Prima di iniziare il trattamento è necessario effettuare il prima possibile un prelievo di sangue per dosare le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo e tramadolo ed effettuare i test epatici.

- I test epatici devono essere eseguiti all'inizio ed ogni 24 ore dall'avvenuto sovradosaggio. Si osserva solitamente un aumento degli enzimi epatici (ASAT, ALAT) che si normalizza dopo una o due settimane.
- Favorire lo svuotamento gastrico mediante vomito (se il paziente è cosciente) con stimolanti o lavanda gastrica.
- Dovrebbero essere instaurate tutte le misure di supporto quali mantenere pervie le vie aeree e supportare la funzione cardiocircolatoria. Il Naloxone deve essere utilizzato per antagonizzare la depressione respiratoria; le convulsioni possono essere controllate con Diazepam.
- Il tramadolo viene eliminato solo in piccola parte con l'emodialisi o l'emofiltrazione, quindi tali procedure non sono utili in caso di intossicazione acuta da KOLIBRI.

L'intervento immediato è essenziale per il trattamento dei casi di sovradosaggio da paracetamolo. Nonostante la mancanza di significativi sintomi precoci, il paziente deve essere trasferito urgentemente in ospedale per immediati controlli medici. Adulti ed adolescenti che abbiano ingerito circa 7,5 g o più di paracetamolo nelle precedenti 4 ore o bambini che abbiano ingerito dosi pari o superiori a 150 mg/Kg di paracetamolo devono essere sottoposti a lavanda gastrica. Le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo devono essere dosate dopo 4 ore dall'avvenuto sovradosaggio per poter valutare il rischio di sviluppo di danni epatici (utilizzando il nomogramma per il sovradosaggio di paracetamolo). La somministrazione di metionina per via orale o di N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa può avere un effetto favorevole entro le 48 ore dall'avvenuto sovradosaggio. La somministrazione endovenosa di NAC è molto più efficace quando inizia entro 8 ore dall'avvenuto sovradosaggio.

Comunque NAC dovrebbe essere somministrato anche se sono trascorse più di 8 ore dall'assunzione di dosi eccessive e continuato durante tutta la terapia. Il trattamento con NAC deve essere iniziato immediatamente quando si sospetta un sovradosaggio. Devono essere disponibili le generali misure di supporto.

Indipendentemente dalla quantità di paracetamolo assunta, l'acetilcisteina, antidoto del paracetamolo, deve essere somministrata per via orale o endovenosa il più presto possibile. Se possibile entro 8 ore dal sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, altri oppioidi.

Codice ATC: N02AJ13.

Il tramadolo è un analgesico oppioide che agisce sul sistema nervoso centrale. Il tramadolo è un agonista puro, non selettivo dei recettori oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  con affinità più elevata per i recettori  $\mu$ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono l'inibizione del re-uptake della noradrenalina e l'aumento del rilascio della serotonina. Il tramadolo ha un effetto anti-tosse. A differenza della morfina, il tramadolo nell'ampio intervallo di dosi analgesiche non deprime la funzione respiratoria. Analogamente, non risulta alterata la motilità gastrointestinale. Gli effetti cardiovascolari sono generalmente lievi. La potenza del tramadolo è considerata pari a 1/10 – 1/6 rispetto a quella della morfina.

L'esatto meccanismo dell'azione analgesica del paracetamolo è sconosciuto e potrebbe comprendere effetti centrali e periferici.

KOLIBRI si posiziona al II gradino della scala OMS per il dolore e deve essere somministrato secondo prescrizione medica.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il tramadolo è somministrato in forma racemica. Sia gli isomeri [-] e [+] del tramadolo che il suo metabolita M1 sono rilevabili nel sangue. Sebbene il tramadolo sia rapidamente assorbito, il suo assorbimento è più lento (e la sua emivita più lunga) rispetto al paracetamolo.

*Compresse rivestite con film:* dopo singola somministrazione orale dell'associazione tramadolo/paracetamolo (37,5 mg/325 mg), i picchi di concentrazione plasmatica pari a 64,33/55,5 ng/ml [(+)-tramadolo/(-)-tramadolo] e 4,2 µg/ml (paracetamolo) sono raggiunti dopo 1,8 h [(+)-tramadolo/(-)-tramadolo] e 0,9 h (paracetamolo) rispettivamente. L'emivita media di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è pari a 5,1/4,7 h [(+)-tramadolo/(-)-tramadolo] e 2,5 h (paracetamolo).

*Compresse effervescenti:* dopo singola somministrazione orale dell'associazione tramadolo/paracetamolo in compresse effervescenti (37,5 mg/325 mg), i picchi di concentrazione plasmatica pari a 94,1 ng/ml di tramadolo racemo e 4,0 µg/ml di paracetamolo sono raggiunti dopo 1,1 h (tramadolo racemo) e 0,5 h (paracetamolo) rispettivamente. L'emivita media di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è pari a 5,7 h per tramadolo racemo e 2,8 h per paracetamolo.

*Compresse rivestite con film e compresse effervescenti:* durante gli studi di farmacocinetica nei volontari sani non sono state osservate modificazioni significative dei parametri farmacocinetici, dopo somministrazione orale singola e ripetuta di KOLIBRI rispetto ai parametri dei principi attivi utilizzati singolarmente.

#### *Assorbimento:*

Il tramadolo in forma racemica è assorbito rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità media assoluta di una dose singola di 100 mg è approssimativamente del 75%. Dopo somministrazioni ripetute, la biodisponibilità aumenta e raggiunge approssimativamente il 90%. Dopo somministrazione di KOLIBRI l'assorbimento orale del paracetamolo è rapido e pressoché completo ed avviene prevalentemente nell'intestino tenue. Le concentrazioni plasmatiche di picco del paracetamolo sono raggiunte in 1 ora e non sono modificate dalla somministrazione concomitante del tramadolo.

La somministrazione di KOLIBRI con il cibo non ha significativi effetti sulla concentrazione di picco plasmatico e sulla velocità di assorbimento sia di tramadolo che di paracetamolo; conseguentemente KOLIBRI può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

#### *Distribuzione:*

Il tramadolo ha un'alta affinità per i tessuti ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 20%.

Il paracetamolo appare ampiamente distribuito nella maggior parte dei tessuti ad eccezione di quello adiposo. Il suo volume di distribuzione apparente è di circa 0.9 l/Kg. Una porzione relativamente piccola (~20%) di paracetamolo si lega alle proteine plasmatiche.

#### *Metabolismo:*

Il tramadolo è ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale. Circa il 30% della dose è secreta nelle urine immodificata mentre il 60% della dose è secreta sotto forma di metabolita.

Il tramadolo è trasformato nel metabolita M1 attraverso O-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP2D6), e nel metabolita M2 tramite N-demetilazione (catalizzata dall'enzima CYP3A). M1 viene ulteriormente metabolizzato attraverso N-demetilazione e coniugazione con acido glucuronico. L'emivita di eliminazione di M1 è di 7 ore. Il metabolita M1 ha attività analgesica ed è più potente della molecola madre. La concentrazione plasmatica di M1 è molto inferiore a quella del tramadolo ed è improbabile che l'effetto clinico si modifichi dopo somministrazioni ripetute.

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

Il paracetamolo viene prevalentemente metabolizzato nel fegato attraverso le 2 principali vie di metabolizzazione epatica: glucuronazione e sulfonazione. La seconda via viene rapidamente saturata da dosi superiori a quelle terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) è metabolizzata dal citocromo P 450 in un intermedio attivo (N-acetilbenzoquinoneimine) che, nelle normali condizioni d'uso, viene rapidamente detossificato dal glutatone ridotto ed escreto nelle urine coniugato alla

cisterna e all'acido mercapturico. Comunque, in caso di massivo sovradosaggio, la quantità di questo metabolita aumenta.

*Eliminazione:*

Il tramadolo ed i suoi metaboliti sono eliminati prevalentemente dal rene. L'emivita del paracetamolo è approssimativamente di 2–3 ore nell'adulto. L'emivita è più breve nei bambini e leggermente più lunga nei neonati e nei pazienti cirrotici. Il paracetamolo è eliminato principalmente a seguito della formazione, dose dipendente, di derivati glucuro- e sulfuro- coniugati. Una quantità inferiore al 9% di paracetamolo è escreta imm modificata nelle urine. In caso di insufficienza renale, l'emivita di entrambi i componenti è prolungata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili studi convenzionali secondo gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità riproduttiva e di sviluppo.

Non sono stati eseguiti studi preclinici con l'associazione fissa (tramadolo e paracetamolo) per valutarne gli effetti carcinogenici o mutageni o i suoi effetti sulla fertilità.

Nella prole di ratti trattati per via orale con l'associazione tramadolo/paracetamolo non sono stati osservati effetti teratogeni attribuibili al farmaco stesso.

È stato dimostrato che l'associazione tramadolo/paracetamolo è embriotossica e fetotossica nel ratto a dosi tossiche per la madre (50/434 mg/kg tramadolo/paracetamolo), pari, cioè, a 8,3 volte la dose massima terapeutica nell'uomo. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni a questa dose. La tossicità per l'embrione ed il feto determina una diminuzione del peso del feto stesso e un aumento del numero di costole soprannumerarie. Dosi inferiori, che possono causare un effetto tossico meno grave nella madre (10/87 e 25/217 mg/kg tramadolo / paracetamolo) non hanno causato effetti tossici nell'embrione o nel feto.

I risultati degli studi standard di mutagenesi non hanno rilevato un potenziale rischio genotossico del tramadolo nell'uomo.

I risultati dei test di carcinogenesi non suggeriscono un potenziale rischio del tramadolo nell'uomo.

Studi condotti sugli animali con dosi di tramadolo estremamente elevate, hanno rilevato effetti sullo sviluppo degli organi sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale associati a tossicità materna. La fertilità e lo sviluppo dei neonati non risultano modificati. Il tramadolo attraversa la barriera placentare. La fertilità dei maschi e delle femmine non è stata influenzata dagli studi tossicologici richiesti per la registrazione. I dati pubblicati suggeriscono un'influenza negativa del tramadolo nei roditori sulla funzione sessuale e testicolare maschile, che può provocare una ridotta fertilità.

Numerosi studi hanno dimostrato che paracetamolo non presenta rischi genotossici a dosi terapeutiche (non tossiche).

Studi a lungo termine in ratti e topi mostrano che non vi sono effetti cancerogeni rilevanti per i dosaggi non epatotossici di paracetamolo.

Studi sugli animali e la grande esperienza clinica dimostrano che non vi sono evidenze di tossicità a livello riproduttivo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

KOLIBRI compresse rivestite con film: Cellulosa polverizzata, amido pregelatinizzato, sodio carbossimetilamido, amido di mais, magnesio stearato. Rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E171), lattosio monoidrato, macrogol 6000, ossido di ferro giallo (E172), glicole propilenico, talco.

KOLIBRI compresse effervescenti: sodio citrato anidro, acido citrico anidro, povidone K30, sodio bicarbonato, macrogol 6000, silice colloidale anidra, magnesio stearato, aroma arancia (contiene solfiti), acesulfame di potassio, saccarina sodica, giallo tramonto E110.

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

KOLIBRI compresse rivestite con film 3 anni.

KOLIBRI compresse effervescenti in blister 2 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

KOLIBRI compresse rivestite con film: nessuna speciale precauzione per la conservazione.

KOLIBRI compresse effervescenti in blister: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

KOLIBRI compresse rivestite con film Confezioni da 10, 16, 20, 30, 60 compresse.

Blister carta/PET/Alluminio – PVC.

KOLIBRI compresse effervescenti Confezioni da 10, 20, 30, 40 compresse in blister di alluminio, rivestiti esternamente di polietilene tereftalato ed internamente di polietilene.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 – 40133 Bologna (BO)

*Concessionario per la vendita:* Grunenthal Italia S.r.l., Via Carlo Bo 11 - 20143 MILANO

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

37,5 mg / 325 mg, compresse rivestite con film 10 compresse AIC n. 036993018

37,5 mg / 325 mg, compresse rivestite con film 16 compresse AIC n. 036993020

37,5 mg / 325 mg, compresse rivestite con film 20 compresse AIC n. 036993032

37,5 mg / 325 mg, compresse rivestite con film 30 compresse AIC n. 036993044

37,5 mg / 325 mg, compresse rivestite con film 60 compresse AIC n. 036993057

37,5 mg / 325 mg, compresse effervescenti 10 compresse in blister AIC n. 036993069

37,5 mg / 325 mg, compresse effervescenti 20 compresse in blister AIC n. 036993071

37,5 mg / 325 mg, compresse effervescenti 30 compresse in blister AIC n. 036993083

37,5 mg / 325 mg, compresse effervescenti 40 compresse in blister AIC n. 036993095

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

4 Aprile 2008/17 Aprile 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO