

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Phizatidox 37,5 mg/ 325 mg compresse effervescenti

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

Una compressa effervescente contiene 37,5 mg di tramadolo cloridrato e 325 mg di paracetamolo.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa effervescente contiene 0,33 mg di olio di soia, 12,6 mg di saccarosio e 10,06 mmol (o 231,49 mg) di sodio.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa effervescente.

Compresse da bianche a biancastre, rotonde, piatte, con bordi smussati e lisce su entrambi i lati con aspetto screziato e odore di arancia.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Phizatidox compresse effervescenti è indicato per il trattamento sintomatico del dolore da moderato a severo.

L'uso di Phizatidox compresse effervescenti deve essere limitato ai pazienti il cui dolore da moderato a severo si ritiene richieda una combinazione di tramadolo cloridrato e paracetamolo (vedere anche paragrafo 5.1). Phizatidox è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

L'uso di Phizatidox compresse effervescenti deve essere limitato ai pazienti il cui dolore da moderato a severo si ritiene richieda una combinazione di tramadolo cloridrato e paracetamolo.

La dose deve essere adattata all'intensità del dolore e alla sensibilità del singolo paziente. In genere deve essere selezionata la dose efficace più bassa per l'analgesia.

La dose totale di 8 compresse (equivalente a 300 mg di tramadolo cloridrato e 2600 mg di paracetamolo) al giorno non deve essere superata. L'intervallo tra le somministrazioni non deve essere inferiore a sei ore.

Adulti e adolescenti (12 anni e oltre)

Si raccomanda una dose iniziale di due compresse effervescenti di Phizatidox compresse effervescenti (equivalente a 75 mg di tramadolo cloridrato e 650 mg di paracetamolo). Possono essere assunte dosi aggiuntive secondo necessità, non superiori a 8 compresse effervescenti (equivalenti a 300 mg di tramadolo cloridrato e 2600 mg di paracetamolo) al giorno.

L'intervallo tra le somministrazioni non deve essere inferiore a sei ore.

Phizatidox compresse effervescenti non deve in nessun caso essere somministrato più a lungo di quanto strettamente necessario (vedere anche paragrafo 4.4). Se a causa della natura e della gravità della malattia è richiesto un uso ripetuto o un trattamento a lungo termine con Phizatidox compresse effervescenti, è necessario effettuare un attento e regolare monitoraggio (con interruzioni del trattamento, ove possibile), per valutare se il proseguimento del trattamento è necessario.

### *Popolazione pediatrica*

L'uso efficace e sicuro di Phizatidox non è stato stabilito nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Il trattamento non è pertanto raccomandato in questa popolazione.

### Anziani

Di solito non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti fino a 75 anni senza insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta.

Nei pazienti anziani oltre i 75 anni l'eliminazione può essere prolungata. Pertanto, se necessario, l'intervallo di dosaggio deve essere esteso in base alle esigenze del paziente.

### *Insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale, l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti deve essere attentamente considerato un prolungamento degli intervalli di dosaggio in base alle esigenze del paziente (vedere anche paragrafo 4.4).

### Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica l'eliminazione del tramadolo è ritardata. In questi pazienti deve essere attentamente considerato un prolungamento degli intervalli di dosaggio in base alle esigenze del paziente (vedere paragrafo 4.4). A causa della presenza di paracetamolo Phizatidox non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

### Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse effervescenti devono essere assunte sciolte in un bicchiere d'acqua da bere.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o medicinali psicotropi,
- Phizatidox compresse effervescenti non deve essere somministrato a pazienti che stanno ricevendo inibitori delle monoaminossidasi o entro due settimane dalla loro sospensione (vedere paragrafo 4.5.),
- insufficienza epatica grave,
- epilessia non controllata dal trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni in su. La dose massima di 8 compresse di Phizatidox compresse effervescenti non deve essere superata. Al fine di evitare un sovradosaggio involontario, i pazienti devono essere avvisati di non superare la dose raccomandata e di non utilizzare contemporaneamente altri prodotti contenenti paracetamolo (compresi quelli da banco) o tramadolo cloridrato senza il consiglio di un medico.

- In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10 ml/mm), Phizatidox non è raccomandato.
- Nei pazienti con insufficienza epatica grave Phizatidox compresse effervescenti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). I rischi di sovradosaggio da paracetamolo sono maggiori nei pazienti con malattia epatica alcolica non cirrotica. In casi moderati deve essere attentamente considerato il prolungamento dell'intervallo di dosaggio.
- In caso di insufficienza respiratoria grave, Phizatidox compresse effervescenti non è raccomandato.
- Il tramadolo cloridrato non è adatto come sostituto nei pazienti dipendenti da oppiacei. Sebbene sia un agonista degli oppioidi, tramadolo cloridrato non può sopprimere i sintomi di astinenza da morfina.
- Sono state riportate convulsioni in pazienti trattati con tramadolo cloridrato suscettibili di convulsioni o che assumono altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva, in particolare inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici ad azione centrale o anestetici locali. I pazienti epilettici controllati da un trattamento o i pazienti suscettibili di convulsioni devono essere trattati con Phizatidox compresse effervescenti solo se esistono circostanze impellenti. Sono state riportate convulsioni in pazienti trattati con tramadolo cloridrato ai livelli di dose raccomandati. Il rischio può aumentare quando le dosi di tramadolo cloridrato superano il limite massimo di dose raccomandato.
- L'uso concomitante di agonisti-antagonisti degli oppiacei (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).
- Metabolismo del CYP2D6

Il tramadolo è metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se un paziente ha una carenza o è completamente privo di questo enzima, potrebbe non essere ottenuto un adeguato effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultrarapido esiste il rischio di sviluppare effetti collaterali di tossicità da oppiacei anche alle dosi comunemente prescritte.

I sintomi generali della tossicità da oppiacei includono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupille piccole, nausea, vomito, costipazione e mancanza di appetito. Nei casi più gravi ciò può includere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che possono essere pericolose per la vita e molto raramente fatali. Le stime della prevalenza dei metabolizzatori ultrarapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

Popolazione	Prevalenza %
Africana/Etiope	29%
Africani Americani	3.4% to 6.5%
Asiatici	1.2% to 2%
Caucasici	3.6% to 6.5%
Greci	6.0%
Ungheresi	1.9%
Nord Europei	1% to 2%

### Uso post-operatorio nei bambini

Ci sono state segnalazioni nella letteratura pubblicata che tramadolo somministrato dopo l'intervento nei bambini dopo tonsillectomia e/o adenoidectomia per apnea ostruttiva del sonno, ha portato a eventi avversi rari, ma pericolosi per la vita. Estrema cautela deve essere esercitata quando tramadolo viene somministrato ai bambini per alleviare il dolore post-operatorio e deve essere accompagnato da un attento monitoraggio dei sintomi di tossicità da oppiacei, 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, inclusi disturbi neuromuscolari, gravi condizioni cardiache o respiratorie, infezioni delle alte vie respiratorie o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche estese. <Questi fattori possono peggiorare i sintomi della tossicità da oppiacei>.

### Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno tra cui l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, considerare di ridurre il 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 es. forte dolore addominale, nausea e vomito, bassa pressione sanguigna, estrema stanchezza, diminuzione dell'appetito e perdita di peso.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati  
L'uso concomitante di Phizatidox compresse effervescenti e sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Phizatidox compresse effervescenti in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento concomitante deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e i loro operatori sanitari di essere consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica, anche a dosi terapeutiche. La necessità clinica del trattamento analgesico deve essere riesaminata regolarmente (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti dipendenti da oppiacei e nei pazienti con anamnesi di abuso o dipendenza da droghe, il trattamento deve essere effettuato solo per un breve periodo e sotto controllo medico. Phizatidox compresse effervescenti deve essere usato con cautela nei pazienti con trauma cranico, nei pazienti predisposti a disturbi convulsivi, disturbi delle vie biliari, in stato di shock, in stato alterato di coscienza per ragioni sconosciute, con problemi che interessano il centro respiratorio o la funzione respiratoria, o con un aumento della pressione intracranica.

Il paracetamolo in caso di sovradosaggio può causare tossicità epatica in alcuni pazienti.

Sintomi di reazione da astinenza, simili a quelli che si verificano durante l'astinenza da oppiacei, possono manifestarsi anche a dosi terapeutiche e per trattamenti a breve termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi da astinenza possono essere evitati riducendolo gradualmente al momento dell'interruzione, specialmente dopo lunghi periodi di trattamento. Raramente sono stati segnalati casi di dipendenza e abuso (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio, è stato riportato che l'uso di tramadolo cloridrato durante l'anestesia generale con enflurano e protossido di azoto aumenta il ricordo intraoperatorio. Fino a quando non saranno

disponibili ulteriori informazioni, deve essere evitato l'uso di tramadolo cloridrato durante piani di anestesia leggeri.

### **Sindrome serotoninergica**

La sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, è stata segnalata in pazienti che ricevevano tramadolo in associazione con altri agenti serotoninergici o tramadolo da solo (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

Se il trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici è clinicamente giustificato, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare durante l'inizio del trattamento e l'aumento della dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia a seconda della gravità dei sintomi. La sospensione dei farmaci serotoninergici di solito determina un rapido miglioramento.

Questo medicinale contiene 231.49 mg di sodio per compressa effervescente, equivalente a 11.57% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS.

La dose massima giornaliera di questo prodotto (8 compresse effervescenti) è equivalente al 92,56% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS per il sodio.

Questo medicinale è quindi considerato ad alto contenuto di sodio. Questo dovrebbe essere particolarmente preso in considerazione per coloro che seguono una dieta a basso contenuto di sale.

### **Saccarosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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

L'uso concomitante è controindicato con:

- Inibitori MAO non selettivi

Rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremore, stato confusionale, persino coma.

- Inibitori selettivi delle MAO-A

Estrapolazione da inibitori MAO non selettivi Rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremore, stato confusionale, persino coma.

- Inibitori selettivi delle MAO-B

Sintomi di eccitazione centrale evocativi di una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, iperidrosi, tremore, stato confusionale, persino coma. In caso di trattamento recente con inibitori delle MAO, deve verificarsi un ritardo di due settimane prima del trattamento con tramadolo cloridrato.

(Vedi anche la sezione 4.3)

*L'uso concomitante non è raccomandato con:*

- Alcool

L'alcol aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericolosa la guida di veicoli e l'uso di macchinari (vedere anche paragrafo 4.7). Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di medicinali contenenti alcol.

- Carbamazepina e altri induttori enzimatici

Rischio di ridotta efficacia e durata più breve a causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tramadolo.

- Agonisti-antagonisti degli oppioidi (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Diminuzione dell'effetto analgesico per effetto di blocco competitivo sui recettori, con rischio di insorgenza di sindrome da astinenza.

Uso concomitante che deve essere preso in considerazione:

- Il tramadolo può indurre convulsioni e aumentare la possibilità che gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), gli antidepressivi triciclici, gli antipsicotici e i medicinali che abbassano la soglia convulsiva (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) causino convulsioni (vedi paragrafo 4.4).

- L'uso terapeutico concomitante di tramadolo e farmaci serotoninergici come inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.3), antidepressivi triciclici e mirtazapina può causare la sindrome serotoninergica, un potenziale pericolo per la vita condizione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

- Altri derivati degli oppioidi (compresi medicinali antitosse e trattamenti sostitutivi). Aumento del rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.

- Altri depressori del sistema nervoso centrale, come altri derivati oppioidi (compresi medicinali antitosse e trattamenti sostitutivi), altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, medicinali antipertensivi ad azione centrale, talidomide e baclofen. Questi principi attivi possono causare un aumento della depressione centrale. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericolosa la guida di veicoli e l'uso di macchinari (vedere anche paragrafo 4.7).

- Medicinali sedativi come le benzodiazepine o sostanze correlate: l'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di effetti depressivi aggiuntivi sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

- Se appropriato dal punto di vista medico, deve essere eseguita una valutazione periodica del tempo di protrombina quando vengono somministrati contemporaneamente composti effervescenti e warfarin a causa di segnalazioni di aumento dell'INR, con sanguinamento significativo ed ecchimosi.

- In un numero limitato di studi, l'applicazione pre o postoperatoria dell'antiemetico 5-HT3 antagonista ondansetrone ha aumentato la richiesta di tramadolo cloridrato in pazienti con dolore postoperatorio.

- Altri farmaci noti per inibire il CYP3A4, come il ketoconazolo o l'eritromicina, possono inibire il metabolismo del tramadolo (N-demetilazione) e forse anche il metabolismo attivo del metabolita O-demetilato. Il significato clinico di questa interazione non è stato studiato.

- La velocità di assorbimento del paracetamolo può essere aumentata dalla metoclopramide o dal domperidone e l'assorbimento ridotto dalla colestiramina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### *Gravidanza*



Poiché Phizatidox compresse effervescenti è una combinazione fissa di principi attivi incluso tramadolo cloridrato, non deve essere usato durante la gravidanza.

Dati riguardanti il paracetamolo:

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza non indica né malformazioni, né tossicità feto/neonatale. Gli studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati inconcludenti.

Dati riguardanti tramadolo cloridrato:

Il tramadolo cloridrato non deve essere usato durante la gravidanza in quanto non vi sono prove disponibili per valutare la sicurezza del tramadolo cloridrato nelle donne in gravidanza. Il tramadolo cloridrato somministrato prima o durante il parto non influisce sulla contrattilità uterina. Nei neonati può indurre alterazioni della frequenza respiratoria che di solito non sono clinicamente rilevanti. Il trattamento a lungo termine durante la gravidanza può portare a sintomi di astinenza nel neonato dopo la nascita, come conseguenza dell'assuefazione.

### *Allattamento*

Poiché Phizatidox compresse effervescenti è una combinazione fissa di principi attivi incluso tramadolo cloridrato, non deve essere usato durante l'allattamento.

Dati riguardanti il paracetamolo:

Il paracetamolo è escreto nel latte materno ma non in quantità clinicamente significative. I dati pubblicati disponibili non controindicano l'allattamento al seno da parte di donne che utilizzano medicinali monocomponenti contenenti solo paracetamolo.

Dati riguardanti tramadolo cloridrato:

Circa lo 0,1% della dose materna di tramadolo viene escreto nel latte materno. Nell'immediato post-partum, per la dose giornaliera orale materna fino a 400 mg, ciò corrisponde a una quantità media di tramadolo ingerita dai bambini allattati al seno pari al 3% della dose materna aggiustata per il peso. Per questo motivo tramadolo non deve essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento al seno generalmente non è necessario dopo una singola dose di tramadolo.

### *Fertilità*

La sorveglianza post-marketing non suggerisce un effetto del tramadolo sulla fertilità.

Gli studi sugli animali non hanno mostrato un effetto del tramadolo sulla fertilità. Nessuno studio sulla fertilità è stato realizzato con la combinazione di tramadolo e paracetamolo.

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

Il tramadolo cloridrato può causare sonnolenza o vertigini, che possono essere aumentati dall'alcol o da altri depressivi del SNC. Se interessato, il paziente non deve guidare o utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati riportati più comunemente durante gli studi clinici condotti con l'associazione paracetamolo/tramadolo sono stati nausea, capogiro e sonnolenza, osservati in più del 10% dei pazienti.

Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune:  $\geq 1/10$

Comune: da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Non comune: da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

Raro: da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$

Molto raro:  $< 1/10.000$

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

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

- Nota nota: ipoglicemia

*Disturbi psichiatrici:*

- Comune: stato confusionale, umore alterato (ansia, nervosismo, umore euforico), disturbi del sonno
- Non comune: depressione, allucinazioni, incubi,
- Rari: delirio, tossicodipendenza.

*Patologie del sistema nervoso:*

- Molto comuni: capogiri, sonnolenza
- Comune: mal di testa tremante
- Non comune: contrazioni muscolari involontarie, parestesia, amnesia
- Rari: atassia, convulsioni, sincope, disturbi del linguaggio
- Non nota: sindrome serotoninergica.

*Disturbi oculari:*

- Rari: visione offuscata, miosi, midriasi

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

- Non comune: tinnito

*Patologie cardiache:*

- Non comuni: palpitazioni, tachicardia, aritmia.

*Patologie vascolari:*

- Non comune: ipertensione, vampate di calore

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

- Non comune: dispnea
- Non nota: singhiozzo

*Disordini gastrointestinali:*

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

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

- Comune: iperidrosi, prurito
- Non comuni: reazioni cutanee (es. rash, orticaria).

#### *Patologie renali e urinarie:*

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

#### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

- Non comune: brividi, dolore toracico

#### *Indagini:*

- Non comune: aumento delle transaminasi

#### Sorveglianza post-marketing

molto raro: abuso.

Sebbene non siano stati osservati durante gli studi clinici, non si può escludere il verificarsi dei seguenti effetti indesiderati noti per essere correlati alla somministrazione di tramadolo o paracetamolo:

#### **Tramadolo**

- Ipotensione posturale, bradicardia, collasso (tramadolo).
- La sorveglianza post-marketing del tramadolo ha rivelato rare alterazioni dell'effetto del warfarin, compreso l'aumento dei tempi di protrombina.
- Casi rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ): reazioni allergiche con sintomi respiratori (es. dispnea, broncospasmo, respiro sibilante, edema angioneurotico) e anafilassi.
- Casi rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ): alterazioni dell'appetito, debolezza motoria e depressione respiratoria.
- A seguito della somministrazione di tramadolo possono verificarsi effetti collaterali psichici che variano individualmente per intensità e natura (a seconda della personalità e della durata del farmaco). Questi includono cambiamenti dell'umore (di solito umore euforico occasionalmente disforia), cambiamenti nell'attività (di solito la soppressione occasionalmente aumenta) e cambiamenti nella capacità cognitiva e sensoriale (ad esempio disturbi della percezione del comportamento decisionale).
- È stato riportato un peggioramento dell'asma, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale.
- I sintomi della sindrome da astinenza da farmaci, simili a quelli che si verificano durante l'astinenza da oppiacei, possono manifestarsi come segue: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi che sono stati osservati molto raramente in caso di interruzione improvvisa di tramadolo cloridrato includono: attacchi di panico, grave ansia, allucinazioni, parestesia, tinnito e sintomi insoliti del SNC.

#### **Paracetamolo**

- Gli effetti avversi del paracetamolo sono rari, ma può verificarsi ipersensibilità inclusa eruzione cutanea. Ci sono state segnalazioni di discrasie ematiche incluse trombocitopenia e agranulocitosi, ma queste non erano necessariamente correlate causalmente al paracetamolo.
- Ci sono state diverse segnalazioni che suggeriscono che il paracetamolo può produrre ipoprotrombinemia se somministrato con composti simili al warfarin. In altri studi, il tempo di protrombina non è cambiato.
- Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi.

#### 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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> .

## **4.9 Sovradosaggio**

Phizatidox compresse effervescenti è una combinazione fissa di principi attivi. In caso di sovradosaggio, i sintomi possono includere segni e sintomi di tossicità di tramadolo cloridrato o paracetamolo o di entrambi questi principi attivi.

#### *Sintomi di sovradosaggio da tramadolo cloridrato:*

In linea di principio, in caso di intossicazione da tramadolo cloridrato, sono prevedibili sintomi simili a quelli di altri analgesici ad azione centrale (oppioidi). Questi includono in particolare miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

#### *Sintomi di sovradosaggio da paracetamolo:*

Un sovradosaggio è particolarmente preoccupante nei bambini piccoli. I sintomi del sovradosaggio di paracetamolo nelle prime 24 ore sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. Il danno epatico può manifestarsi da 12 a 48 ore dopo l'ingestione.

Possono verificarsi anomalie del metabolismo del glucosio e acidosi metabolica. In caso di avvelenamento grave, l'insufficienza epatica può evolvere in encefalopatia, coma e morte. L'insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta può svilupparsi anche in assenza di grave danno epatico. Sono state riportate aritmie cardiache e pancreatite.

Il danno epatico è possibile negli adulti che hanno assunto 7,5-10 g o più di paracetamolo. Si ritiene che quantità eccessive di un metabolita tossico (di solito adeguatamente detossificato dal glutatone quando vengono ingerite dosi normali di paracetamolo), si leghino irreversibilmente al tessuto epatico.

#### *Trattamento d'emergenza:*

- Trasferire immediatamente in un'unità specializzata.
- Mantenere le funzioni respiratorie e circolatorie
- Prima di iniziare il trattamento, deve essere prelevato un campione di sangue il prima possibile dopo il sovradosaggio per misurare la concentrazione plasmatica di paracetamolo e tramadolo e per eseguire test epatici.
- Eseguire i test epatici all'inizio (del sovradosaggio) e ripetere ogni 24 ore. Di solito si osserva un aumento degli enzimi epatici (ASAT, ALAT), che si normalizza dopo una o due settimane.
- Svuotare lo stomaco provocando il vomito del paziente (quando il paziente è cosciente) per irritazione o lavanda gastrica.
- dovrebbero essere istituite misure di supporto come il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il mantenimento della funzione cardiovascolare; il naloxone deve essere usato per invertire la depressione respiratoria; gli attacchi possono essere controllati con diazepam.
- Il tramadolo cloridrato viene eliminato in minima parte dal siero mediante emodialisi o emofiltrazione. Pertanto il trattamento dell'intossicazione acuta con Phizatidox compresse effervescenti con l'emodialisi o la sola emofiltrazione non è adatto per la disintossicazione.

Il trattamento immediato è essenziale nella gestione del sovradosaggio di paracetamolo. Nonostante l'assenza di sintomi precoci significativi, i pazienti devono essere inviati urgentemente in ospedale per cure mediche immediate e qualsiasi adulto o adolescente che abbia ingerito circa 7,5 g o più di paracetamolo nelle 4 ore precedenti o qualsiasi bambino che abbia ingerito  $\geq 150$  mg/kg di paracetamolo nelle 4 ore precedenti devono essere sottoposti a lavanda gastrica. Le concentrazioni di paracetamolo nel sangue devono essere misurate dopo ore dopo il sovradosaggio per poter valutare il rischio di sviluppare danni al fegato (tramite il nomogramma del sovradosaggio da paracetamolo). Può essere necessaria la somministrazione di metionina orale o N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa che può avere un effetto benefico fino ad almeno 48 ore dopo il sovradosaggio. La somministrazione di NAC per via endovenosa è più vantaggiosa se iniziata entro 8 ore dall'ingestione del sovradosaggio. Tuttavia, il NAC dovrebbe essere ancora dato se il tempo per la presentazione è maggiore di 8 ore dopo il sovradosaggio e continuato per un intero ciclo di terapia. Il trattamento con NAC deve essere iniziato immediatamente quando si sospetta un sovradosaggio massiccio. Devono essere disponibili misure generali di supporto.

Indipendentemente dalla quantità riportata di paracetamolo ingerita, l'antidoto per il paracetamolo, NAC, deve essere somministrato per via orale o endovenosa, il più rapidamente possibile, se possibile, entro 8 ore dal sovradosaggio.

È stata segnalata anche la sindrome serotoninergica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oppioidi in associazione con analgesici non oppioidi, codice ATC: N02AJ13

#### ANALGESICI

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 una maggiore affinità per i recettori  $\mu$ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio di serotonina. Il tramadolo ha un effetto antitosse. A differenza della morfina, un'ampia gamma di dosi analgesiche di tramadolo non ha effetti depressivi sulla respirazione. Allo stesso modo, la motilità gastrointestinale non viene modificata. Gli effetti cardiovascolari sono generalmente lievi. La potenza del tramadolo è considerata da un decimo a un sesto di quella della morfina.

Il meccanismo preciso delle proprietà analgesiche del paracetamolo è sconosciuto e può comportare effetti centrali e periferici. Phizatidox compresse effervescenti è posizionato come analgesico di livello II nella scala del dolore dell'OMS e dovrebbe essere utilizzato di conseguenza dal medico.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il tramadolo cloridrato viene somministrato in forma racemica e le forme [-] e [+] di tramadolo e del suo metabolita M1 vengono rilevate nel sangue. Sebbene il tramadolo venga rapidamente assorbito dopo la somministrazione, il suo assorbimento è più lento (e la sua emivita più lunga) rispetto a quello del paracetamolo.

Dopo una singola somministrazione orale di una compressa effervescente di tramadolo cloridrato/paracetamolo (37,5 mg/325 mg), le concentrazioni plasmatiche di picco medie di 94,1 ng/ml per tramadolo racemico e 4,0 mcg/ml per paracetamolo vengono raggiunte dopo 1,1 h (tramadolo racemico) e 0,5 h (paracetamolo), rispettivamente. Le emivite medie della fase terminale ( $t_{1/2}$ ) sono 5,7 h per tramadolo racemico e 2,8h per il paracetamolo.

Durante gli studi di farmacocinetica in volontari sani dopo somministrazione orale singola e ripetuta di Phizatidox compresse effervescenti, non è stata osservata alcuna variazione clinica significativa nei parametri cinetici di ciascun principio attivo rispetto ai parametri dei principi attivi utilizzati da soli.

#### *Assorbimento:*

Il tramadolo in forma racemica viene assorbito rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta media di una singola dose da 100 mg è di circa il 75%. Dopo somministrazioni ripetute, la biodisponibilità è aumentata e raggiunge circa il 90%.

Dopo la somministrazione di Phizatidox compresse effervescenti, l'assorbimento orale del paracetamolo è rapido e quasi completo e avviene principalmente nell'intestino tenue. Le concentrazioni plasmatiche massime di paracetamolo vengono raggiunte in un'ora e non vengono modificate dalla somministrazione concomitante di tramadolo cloridrato.

La somministrazione orale di Phizatidox compresse effervescenti con il cibo non ha alcun effetto significativo sulla concentrazione plasmatica di picco o sul grado di assorbimento di tramadolo o paracetamolo, quindi Phizatidox compresse effervescenti può essere assunto indipendentemente dall'ora dei pasti.

#### *Distribuzione:*

Il tramadolo ha un'elevata affinità tissutale ( $Vd\beta_1=203 \pm 40$  l). Ha un legame con le proteine plasmatiche di circa il 20%.

Il paracetamolo appare ampiamente distribuito nella maggior parte dei tessuti corporei ad eccezione di quello adiposo. Il suo volume apparente di distribuzione è di circa 0,9 l/kg. Una porzione relativamente piccola (~ 20%) di paracetamolo si lega alle proteine plasmatiche.

#### *Biotrasformazione:*

Il tramadolo è ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale. Circa il 30% della dose viene escreto nelle urine come farmaco immodificato, mentre il 60% della dose viene escreto come metaboliti.

Il tramadolo viene metabolizzato attraverso la O-demetilazione (catalizzato dall'enzima CYP2D6) al metabolita M1 e attraverso la N-demetilazione (catalizzato dal CYP3A) al metabolita M2. M1 viene ulteriormente metabolizzato tramite N-demetilazione e coniugazione con acido glucuronico. L'emivita di eliminazione plasmatica di M1 è di 7 ore. Il metabolita M1 ha proprietà analgesiche ed è più potente del farmaco originario. Le concentrazioni plasmatiche di M1 sono diverse volte inferiori a quelle di tramadolo e il contributo all'effetto clinico è improbabile che cambino con dosi multiple.

Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato attraverso due principali vie epatiche: glucuronidazione e solfatazione. Quest'ultima via può essere rapidamente saturata a dosi superiori a quelle terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) viene metabolizzata dal citocromo P 450 ad un intermedio attivo (la N-acetil benzochinoneimina) che, in normali condizioni d'uso, viene rapidamente disintossicato dal glutatone ridotto ed escreto nelle urine dopo coniugazione a cisteina e mercapturico. Però, durante un sovradosaggio massiccio, la quantità di questo metabolita aumenta.

#### *Eliminazione:*

Il tramadolo e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente dai reni. L'emivita del paracetamolo è di circa 2-3 ore negli adulti. È più breve nei bambini e leggermente più lungo nei neonati e nei pazienti cirrotici. Il paracetamolo viene eliminato principalmente per formazione dose-dipendente di derivati glucuro- e solfo-coniugati. Meno del 9% del paracetamolo viene escreto immodificato nelle urine. Nell'insufficienza renale, l'emivita di entrambi i composti è prolungata.

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

Non è stato condotto alcuno studio preclinico con l'associazione fissa (tramadolo cloridrato e paracetamolo) per valutarne gli effetti cancerogeni o mutageni o i suoi effetti sulla fertilità.

La combinazione tramadolo cloridrato/paracetamolo ha dimostrato di essere embriotossico e fetotossico nel ratto a dosi maternotossiche (50/434 mg/kg tramadolo cloridrato/paracetamolo), ovvero 8,3 volte la dose terapeutica massima nell'uomo basata sulla superficie corporea. Nessun effetto teratogeno è stato osservato a questa dose. La tossicità per l'embrione e il feto determina una diminuzione del peso fetale e un aumento delle coste soprannumerarie. Dosi più basse, che causano un effetto tossico materno meno

grave (10/87 e 25/217 mg/kg tramadolo cloridrato/paracetamolo) non hanno prodotto effetti tossici nell'embrione o nel feto.

I risultati dei test standard di mutagenicità non hanno rivelato un potenziale rischio genotossico per tramadolo cloridrato nell'uomo.

I risultati dei test di cancerogenicità non suggeriscono un potenziale rischio di tramadolo cloridrato per l'uomo.

Gli studi sugli animali con tramadolo cloridrato hanno rivelato, a dosi molto elevate, effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale, associati a tossicità materna. Le prestazioni riproduttive della fertilità e lo sviluppo della prole non sono state influenzate. Il tramadolo attraversa la placenta. La fertilità maschile e femminile non è stata influenzata.

Indagini approfondite non hanno mostrato evidenza di un rischio genotossico rilevante del paracetamolo a dosi terapeutiche (cioè non tossiche).

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno evidenziato effetti cancerogeni rilevanti a dosaggi non epatotossici di paracetamolo.

Gli studi sugli animali e la vasta esperienza sull'uomo fino ad oggi non forniscono prove di tossicità riproduttiva.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità del paracetamolo per la riproduzione e lo sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico anidro (E330)

Sodio citrato monobasico (E331)

Bicarbonato di sodio (E500)

Carbonato di sodio anidro (E500)

Povidone K 25 (E1201)

Saccarina sodica (E954)

Acesulfame potassio (E950)

Glicole polietilenico 6000 (E1521)

Aroma arancia (contiene maltodestrina di mais, zucchero, lecitina di soia (E322), biossido di silicio (E551), sostanze aromatizzanti naturali)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni di strisce Surlyn (Carta / PE / Alluminio 15 µm / Surlyn): contenenti: 10, 20, 30, 50, 60 o 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n  
Edifici Est 6ª planta  
08039 Barcelona  
Spagna

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

049791015 - "37.5 Mg/325 Mg Compresse Effervescenti" 10 Compresse In Strip Carta/Pe/Al/Surlyn  
049791027 - "37.5 Mg/325 Mg Compresse Effervescenti" 20 Compresse In Strip Carta/Pe/Al/Surlyn  
049791039 - "37.5 Mg/325 Mg Compresse Effervescenti" 30 Compresse In Strip Carta/Pe/Al/Surlyn  
049791041 - "37.5 Mg/325 Mg Compresse Effervescenti" 50 Compresse In Strip Carta/Pe/Al/Surlyn  
049791054 - "37.5 Mg/325 Mg Compresse Effervescenti" 60 Compresse In Strip Carta/Pe/Al/Surlyn  
049791066 - "37.5 Mg/325 Mg Compresse Effervescenti" 100 Compresse In Strip Carta/Pe/Al/Surlyn

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

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>  
<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>  
<{GG/MM/AAAA}>  
<{GG mese AAAA}>