RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAFLASH 50 mg compressa orodispersibile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di tramadolo cloridrato.

Eccipienti ad azione nota:
aspartame e glucosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compressa rotonda, bianca, biconcava con inciso 'T' su di un lato e '50' sull'altro lato, dal caratteristico aroma di menta.

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 maggiori di 12 anni
Per uso orale:

Dolore acuto:
Una dose iniziale di 50 – 100 mg a seconda delle intensità del dolore. Questa può essere seguita da dosi di 50 o 100 mg con frequenza non superiore a una ogni quattro ore e la durata della terapia deve essere in funzione della necessità terapeutica. Non si deve superare la dose totale giornaliera di 400 mg salvo circostanze cliniche particolari.

Dolore associato a condizioni croniche:

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Una dose iniziale di 50 mg che va successivamente aggiustata in base all'intensità del dolore. La dose iniziale può essere seguita se necessario da una dose di 50-100 mg ogni 6 ore. Le dosi raccomandate vanno intese come una linea guida. I pazienti devono sempre ricevere la dose più bassa che permette un efficace controllo del dolore. Non si deve superare la dose totale giornaliera di 400 mg salvo circostanze cliniche particolari. La necessità di un trattamento continuato deve essere verificata a intervalli regolari poiché sono stati riportati casi di dipendenza e sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Popolazione pediatrica:
Traflash non deve essere usato nei bambini sotto i 12 anni, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

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 del tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale grave o epatica, l'uso di Traflash 50 mg compresse orodispersibili deve essere evitato.
Poiché il tramadolo è eliminato molto lentamente dall'emodialisi o dall'emofiltrazione, di solito non è necessaria la somministrazione post-dialisi per mantenere l'analgesia.

Modo di somministrazione
La compressa va sciolta rapidamente in bocca e deglutita, poi occorre risciacquare la bocca con un bicchiere di acqua. In alternativa, la compressa può essere sciolta in mezzo bicchiere d'acqua, mescolata e rapidamente bevuta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nei confronti del principio attivo tramadolo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il prodotto non deve essere somministrato a pazienti con, in atto, intossicazione acuta o overdose da alcool, ipnotici, analgesici attivi sul sistema nervoso centrale, oppioidi o farmaci psicotropi.

Come gli altri analgesici oppioidi, il tramadolo non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminoossidasi o prima di due settimane dalla sospensione di tale trattamento. Tramadolo non deve essere somministrato in concomitanza con nalbufina, buprenorfina e pentazocina (vedere paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione).

Controindicato in pazienti affetti da epilessia non controllata.

Nel caso in cui si rendesse necessario un trattamento a lungo termine, il tramadolo non deve essere

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

somministrato durante l'allattamento.

Traflash non va somministrato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio derivato dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati:
L'uso concomitante di Traflash e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare 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 le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Traflash in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.
I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di tolleranza, dipendenza e sintomi da astinenza:
Alle dosi terapeutiche, Traflash può causare sintomi di astinenza. Sono stati riportati rari casi di dipendenza e abuso. In ogni caso, nei pazienti con tendenza all'abuso di farmaci o alla dipendenza Traflash deve essere utilizzato solamente per brevi periodi e sotto stretta osservazione medica.

Possono svilupparsi tolleranza e dipendenza psichica e fisica, soprattutto a seguito di terapie a lungo termine.

Alle dosi terapeutiche sono stati rilevati sintomi di astinenza con una frequenza di 1 su 8000 pazienti. I casi di dipendenza e abuso rilevati risultano meno frequenti. Considerato tale potenziale effetto, la necessità clinica con un trattamento analgesico prolungato deve essere valutata regolarmente. Nei pazienti con tendenza all'abuso di farmaci o alla dipendenza, il trattamento deve essere effettuato per brevi periodi e sotto stretta osservazione medica.

Traflash non è adatto come sostituto per i pazienti con dipendenza da oppioidi, infatti non antagonizza i sintomi di astinenza da morfina, malgrado si tratti di un oppioide agonista. Se un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza.

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 autonomica, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 %

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.

Popolazione pediatrica
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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

delle vie respiratorie superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche complesse. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da oppioidi.

L'assunzione di alcool e l'uso contemporaneo di carbamazepina devono essere evitati durante il trattamento con tramadolo.

Precauzioni:
Traflash deve essere utilizzato con prudenza in pazienti con lesioni del capo, elevata pressione intracranica, grave insufficienza epatica o renale, ridotto livello di coscienza e in pazienti con tendenza a stati convulsivi o in stato di shock.

Sono stati riportati casi di convulsioni alle dosi terapeutiche di tramadolo e il rischio può essere aumentato in seguito alla somministrazione di dosi che superano la dose totale giornaliera. Pazienti con storia di epilessia o soggetti con crisi convulsive devono essere trattati con tramadolo solo in casi di assoluta necessità. Il rischio di convulsioni può aumentare in quei pazienti che assumono contemporaneamente tramadolo e farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

È improbabile che la somministrazione di Traflash alle dosi raccomandate produca depressione respiratoria clinicamente rilevante. È comunque opportuno somministrare con cautela Traflash a pazienti affetti da depressione respiratoria o eccessiva secrezione bronchiale e nei pazienti che assumono in concomitanza farmaci depressori del sistema nervoso centrale.

Informazioni relative agli eccipienti
L'eccipiente aspartame contiene una fonte di fenilalanina, potenzialmente pericolosa per le persone affette da fenilchetonuria, una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non può rimuoverla correttamente.

L'aroma di menta contiene maltodestrine (glucosio). Pazienti affetti da intolleranza agli zuccheri non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il farmaco non può essere somministrato in concomitanza con altri medicinali nei seguenti casi:
È stata messa in pericolo la vita dei pazienti trattati con inibitori delle monoaminossidasi, entro i 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppioide petidina, a causa di interazioni a livello del sistema nervoso centrale dei centri che regolano la respirazione e la circolazione (rischio di sindrome serotoninergica – vedere sotto). La possibilità che si verifichino simili interazioni tra inibitori delle monoaminossidasi (inclusi gli inibitori selettivi MAO A e B e il linezolid) e tramadolo non può essere esclusa.

La combinazione di agonisti misti/antagonisti (es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadolo deve essere evitata perchè è teoricamente possibile che in queste circostanze l'effetto analgesico di un agonista puro venga attenuato e che si verifichi una sindrome da astinenza.

Medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati:
L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della 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 la sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente letale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La concomitante somministrazione di Traflash con altri farmaci che agiscono a livello centrale (inclusi altri derivati oppioidi, benzodiazepine, barbiturici, altri ansiolitici, ipnotici, anti-depressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, farmaci ipotensivi agenti a livello centrale, baclofen e alcool) possono potenziare l'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale inclusa depressione respiratoria.

La somministrazione di Traflash in associazione con la carbamazepina dà luogo ad una marcata riduzione delle concentrazioni sieriche del tramadolo, con conseguente possibile riduzione dell'effetto analgesico e minor durata dell'effetto.

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 (TCAs), degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Sono riportati casi isolati di interazione tra tramadolo e agenti anticoagulanti cumarinici che portano ad un'aumentata INR (International Normalised Ratio), perciò grande cautela va esercitata quando si inizia un trattamento con tramadolo in pazienti trattati con anticoagulanti.

In un limitato numero di studi clinici, l'assunzione pre o post operatoria dell'antagonista antiemetico 5-HT_3, ondasetron, ha aumentato il fabbisogno di tramadolo in pazienti con dolore post operatorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati sufficienti sulla specie umana circa un effetto teratogeno del tramadolo se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. Studi su animali non hanno mostrato effetti teratogeni, ma ad alte dosi, compare fetotossicità dovuta a maternotossicità (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Il tramadolo attraversa la placenta, come altri analgesici oppioidi, pertanto l'uso cronico di tramadolo durante il terzo trimestre può indurre sindrome da astinenza nel neonato. Al termine della gravidanza, alti dosaggi, anche se per brevi periodi, possono indurre depressione respiratoria nel neonato. Traflash non deve essere utilizzato durante la gravidanza in quanto non sono disponibili dati sufficienti di sicurezza sull'uso del tramadolo in gravidanza.

Allattamento
Circa lo 0,1 % della dose di tramadolo assunto dalla madre viene escreto nel latte materno. Nell'immediata fase puerperale, per un dosaggio giornaliero materno per via orale fino a 400 mg, ciò

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

corrisponde a una quantità media di tramadolo ingerito dai neonati allattati al seno pari al 3 % della dose aggiustata per il peso della madre. Per questo motivo, tramadolo non deve essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria a seguito di una singola dose di tramadolo.

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

Traflash può causare sonnolenza, effetto che può essere potenziato dalla contemporanea assunzione di alcool e altri farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale. I pazienti ambulatoriali devono essere avvertiti di non guidare o usare macchinari in caso di comparsa di sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente presenta le possibili reazioni avverse da farmaco ordinate per classe di organi e frequenza.

Frequenza:
Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Organo	**Frequenza**	**Reazione avversa da farmaco**
Disturbi del sistema immunitario	***Raro***	- reazioni allergiche (ad es. dispnea, broncospasmo, sibilo bronchiale, edema angioneurotico) e anafilassi.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	***Raro***	- modifiche dell'appetito
	Non nota	- ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	***Raro***	I seguenti effetti possono variare individualmente in intensità e natura (vedere sotto): - modifiche del tono dell'umore (es. euforia, disforia) - modifiche delle attività (es. soppressione, aumento) - modifiche delle capacità cognitive e sensoriali (es. comportamento decisionale, e alterazioni percettive) - allucinazioni - confusione - disturbi del sonno - incubi - dipendenza (vedere sotto)
Patologia del sistema nervoso	***Molto comune***	- vertigini
	Comune	- mal di testa - sonnolenza

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Organo	Frequenza	Reazione avversa da farmaco
	Raro	- convulsioni epilettiformi (vedere sotto) - parestesia - tremore
	Molto raro (inclusi casi isolati)	- vertigini
	Non nota	- sindrome da serotonina
Patologie dell'occhio	***Raro***	- visione offuscata
Patologie cardiache	***Non comune***	- regolazione cardiovascolare (es. palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale, collasso cardiovascolare). Questi effetti possono manifestarsi specialmente dopo somministrazione endovenosa e in pazienti psichicamente stressati.
	Raro	- bradicardia, ipertensione
Patologie vascolari	***Molto raro (inclusi casi isolati)***	- vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	***Molto raro (inclusi casi isolati)***	- peggioramento dell'asma, depressione respiratoria (vedere sotto)
	Non nota	- singhiozzo
Patologie gastrointestinali	***Molto comune***	- vomito, nausea
	Comune	- stipsi, secchezza della bocca
	Non comune	- conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione sullo stomaco, gonfiore)
Patologie epatobiliari	***Molto raro (inclusi casi isolati)***	- aumento dei valori degli enzimi epatici (sono stati riportati casi isolati)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	***Comune***	- sudorazione
	Non comune	- reazioni dermiche (es. prurito, rash, orticaria)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	***Raro***	- debolezza motoria
Patologie renali e urinarie	***Raro***	- alterazioni della minzione (difficoltà di urinare e ritenzione urinaria)
Patologie sistemiche	***Comune***	- astenia

Dopo somministrazione di Tramadolo, possono insorgere vari effetti collaterali a livello psichico che variano individualmente per intensità e natura (a seconda della personalità e della durata del trattamento). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (di solito euforia, occasionalmente disforia), cambiamenti nell'attività (di solito soppressione, occasionalmente aumento) e modifiche delle capacità cognitive e sensoriali (es. modifica delle capacità decisionali disordini della percezione), allucinazioni, confusione, disturbi del sonno e incubi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La prolungata somministrazione di Traflash può portare alla dipendenza (vedere paragrafo 4.4). I sintomi della crisi da astinenza, simili a quelli che fanno seguito alla interruzione di altri agenti oppioidi, possono comprendere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.

Molto raramente sono state evidenziate convulsioni di tipo epilettico che si sono manifestate dopo somministrazione di alte dosi di tramadolo o dopo somministrazione concomitante di farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva o che possono essi stessi indurre convulsioni cerebrali (es. anti-depressivi o anti-psicotici, vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

È stato anche evidenziato un peggioramento dell'asma, anche se non è stata stabilita una relazione causale. È stata evidenziata depressione respiratoria. La depressione respiratoria può verificarsi se le dosi raccomandate sono state considerevolmente superate e altri farmaci depressivi a livello centrale vengono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di un sovradosaggio sono quelli tipici degli analgesici oppioidi e comprendono miosi, vomito, ipotensione, collasso cardiovascolare, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria. Può anche verificarsi insufficienza respiratoria. È stata riferita anche la sindrome da serotonina.

Il trattamento di supporto in caso di sovradosaggio prevede il mantenimento della pervietà delle vie aeree e della funzione cardiovascolare. Gli attacchi convulsivanti possono essere controllati con diazepam. La somministrazione di naloxone può aumentare il rischio di convulsioni. L'utilizzo di benzodiazepine (somministrazione endovenosa) può essere utile in pazienti con convulsioni.

Il tramadolo è eliminato dal siero mediante emodialisi o emofiltrazione in minima parte. Pertanto, il trattamento di un sovradosaggio acuto di Traflash mediante emodialisi o emofiltrazione può di per sé non essere sufficiente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica
Analgesici, altri oppioidi. Codice ATC: N02AX02.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Meccanismo d'azione
Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. Il tramadolo è un agonista puro non selettivo per i recettori oppiodi mu, delta e kappa con una maggiore attività nei confronti del recettore mu. Altri meccanismi che possono contribuire al suo effetto analgesico comprendono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo ha proprietà antitussive. A differenza della morfina, il tramadolo non deprime la respirazione su un ampio intervallo di dosi analgesiche. Gli effetti del tramadolo sul sistema cardiovascolare sono relativamente modesti. La potenza del tramadolo è compresa tra 1/10 e 1/6 di quella della morfina.

Popolazione pediatrica
Gli effetti della somministrazione enterale e parenterale di tramadolo sono stati investigati in studi clinici che hanno coinvolto più di 2000 pazienti pediatrici di età compresa tra l'età neonatale e i 17 anni. Le indicazioni per il trattamento del dolore studiate in questi studi clinici includevano il dolore dopo un intervento chirurgico (soprattutto addominale), dopo estrazioni dentarie chirurgiche, causato da fratture, ustioni e traumi e altre condizioni dolorose che potrebbero richiedere un trattamento analgesico per almeno 7 giorni.

A dosi singole fino a 2 mg/kg o dosi multiple fino a 8 mg/kg al giorno (fino a un massimo di 400 mg al giorno) l'efficacia del tramadolo è risultato essere superiore al placebo, e superiore o uguale a paracetamolo, nalbufina, petidina o morfina a basso dosaggio. Le prove condotte hanno confermato l'efficacia del tramadolo. Il profilo di sicurezza del tramadolo si è dimostrato simile nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione orale, il tramadolo è quasi completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta media è circa il 70% dopo la somministrazione di una singola dose e aumenta approssimativamente fino al 90% allo stato stazionario (steady-state).

Dopo somministrazione di una dose orale singola di tramadolo cloridrato 100 mg in volontari sani, le concentrazioni plasmatiche sono rivelabili dopo circa 15-45 minuti con una C_{max} media di 280-308 ng/ml e un T_{max} di 1.6-2 ore.

I risultati di uno studio specifico comparativo tra le compresse orodispersibili e le capsule a rilascio immediato, hanno mostrato che la somministrazione di una dose singola di Traflash 50 mg in volontari sani produce una AUC media di 1102 ± 357 ng/ml, una C_{max} media di 141 ± 39 ng/ml, e un T_{max} medio di 1,5 ore. Questo dimostra la bioequivalenza nei confronti delle capsule da 50 mg a rilascio immediato (AUC 1008 ± 285 ng/ml, C_{max} 139 ± 37 ng/ml, T_{max} 1,5 ore).

Distribuzione
Il legame del tramadolo alle proteine plasmatiche è circa del 20% ed è indipendente dalla concentrazione plasmatica del farmaco all'interno del suo intervello terapeutico.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il tramadolo attraversa la barriera emato-encefalica e la barriera placentare. Nel latte materno sono state trovate tracce di tramadolo e del suo metabolita, l'O-desmetil-tramadolo (rispettivamente lo 0,1% e lo 0,02% della dose somministrata).

Il tramadolo ha un'elevata affinità tissutale e un volume di distribuzione apparente di 3-4 l/kg.

Biotrasformazione
Il tramadolo è metabolizzato dal citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Subisce la biotrasformazione verso vari metaboliti prevalentemente attraverso la N- e la O-demetilazione. L'O-desmetil tramadolo sembra essere il metabolita farmacologicamente più attivo, essendo stata dimostrata la sua attività analgesica nei roditori. L'O-desmetil tramadolo è da 2 a 4 volte più attivo del tramadolo.

Poiché nell'uomo si evidenza una percentuale maggiore di tramadolo immodificato escreto rispetto agli animali, è probabile che il contributo di questo metabolita all'attività analgesica sia minore negli uomini che negli animali. Nell'uomo la concentrazione plasmatica di questo metabolita è circa il 25% rispetto al tramadolo immodificato.

L'inibizione di uno o entrambi gli isoenzimi P450, il CYP3A4 e il CYP2D6 che sono coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può influire sulla concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Gli effetti clinici di tali interazioni non sono noti.

Eliminazione
In volontari sani, l'emivita ($t_{½\beta}$) è di circa 6 ± 1,5 ore. Per l'O-desmetil-tramadolo, l'emivita $t_{½\beta}$ (6 volontari sani) è di 7,9 ore (intervallo 5,4 – 9,6 ore).

Quando viene somministrato nell'uomo tramadolo marcato con C^{14}, circa il 90% è escreto per via renale e il rimanente 10% si ritrova nelle feci.

I dati di farmacocinetica del tramadolo mostrano una scarsa influenza dell'età dei volontari coinvolti fino a 75 anni. In volontari di età superiore ai 75 anni, l'emivita ($t_{½\beta}$) dopo somministrazione orale era di 7,0 ± 1,6 ore.

Poiché il tramadolo è eliminato sia per via metabolica che per via renale, l'emivita ($t_{½\beta}$) può risultare prolungata in caso di insufficienza epatica o renale. Tuttavia, l'aumento del valore di $t_{½\beta}$ è relativamente basso se almeno uno di questi due organi presenta una funzionalità normale. In pazienti con cirrosi epatica è stata determinata un'emivita di 13,3 ± 4,9 ore; in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 5 ml/min) i valori erano di 11,0 ± 3,2 ore.

Linearità/non linearità
Nell'ambito dell'intervallo terapeutico, il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare.

La relazione tra PK/PD è dose-dipendente, ma varia all'interno di un ampio intervallo. Una concentrazione sierica di 100 – 300 ng/ml è generalmente efficace.

Popolazione pediatrica
Dopo la somministrazione orale di una dose singola e dosi multiple a soggetti di età compresa tra 1 anno e 16 anni, le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono risultate generalmente

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

simili a quelle degli adulti quando la dose è stata aggiustata in base al peso corporeo, ma con una più elevata variabilità tra soggetti nei bambini al di sotto degli 8 anni di età.

Le farmacocinetiche di tramadolo e O-demetiltramadolo sono state studiate nei bambini al di sotto di 1 anno di età, ma non sono state completamente caratterizzate. Le informazioni ottenute dagli studi che includono questo gruppo di età indica che la frequenza di formazione di O-demetiltramadolo via CYP2D6 aumenta in modo continuo nei neonati, e livelli adulti di attività di CYP2D6 si presume vengano raggiunti a circa 1 anno di età. Inoltre, i sistemi di glucuronazione immaturi e una funzione renale immatura possono causare lenta eliminazione e accumulo di O-demetiltramadolo nei bambini al di sotto di 1 anno di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità dopo dose singola e ripetuta (in roditori e cani), è stata necessaria un'esposizione al tramadolo 10 volte superiore rispetto all'uomo, prima di osservare tossicità a livello epatico.

I sintomi di tossicità da tramadolo sono quelli tipici degli oppioidi e comprendono agitazione, atassia, vomito, tremori, dispnea e convulsioni.

L'esposizione al tramadolo (> rispetto all'uomo), in studi condotti per l'intero arco di vita nei roditori non ha rivelato alcuna evidenza di carcinogenicità, e un insieme di tests di mutagenesi *in-vitro* e *in-vivo* è risultato negativo.

In studi condotti su animali (ratto e coniglio: la dose di tramadolo somministrata era stata sette volte più alta rispetto a quanto somministrato all'uomo) non hanno rivelato effetti teratogenici. Nei tests sono stati osservati minimi effetti embriotossici (ritardata ossificazione). Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità o sullo sviluppo della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etilcellulosa, copovidone, silicio diossido, mannitolo (E421), crospovidone, aspartame (E951), aroma di menta, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse in blister composto di due strati:
- complesso poliammide/alluminio/polivinvilcloruro
- foglio di alluminio.

Confezioni: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
Dublino, Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse	AIC n. 036672018
20 compresse	AIC n. 036672020
28 compresse	AIC n. 036672032
30 compresse	AIC n. 036672044
40 compresse	AIC n. 036672057
50 compresse	AIC n. 036672069
56 compresse	AIC n. 036672071
60 compresse	AIC n. 036672083
100 compresse	AIC n. 036672095

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Luglio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).