


Dolore cronico e qualità della vita

Focus su tramadolo once-a-day e attività quotidiane

Chronic pain and quality of life. Focus on tramadol once a day extended release and daily activities. Trends Med 2007; 7(2):50-51.

© 2007 Pharma Project Group srl

 **Franco De Conno**
Unità di Cure Palliative
Istituto Nazionale dei Tumori
Via Venezian, 1
20133 Milano

Il dolore, soprattutto nelle forme acute frequentemente recidivanti e ancora di più nelle forme croniche, costituisce non solo un'esperienza drammatica *in se*, ma esercita imponenti effetti secondari su molti aspetti della vita quotidiana, inclusa la performance lavorativa, la capacità di relazionarsi con gli altri e le conseguenze psicologiche correlate ad una frustrante percezione di mancato benessere e di inadeguatezza. In uno studio dell'OMS, i pazienti con dolore persistente o recidivante erano quattro volte più soggetti a sviluppare episodi depressivi severi e disturbi d'ansia, ed erano due volte più esposti a difficoltà lavorative (performance ritenuta obiettivamente inadeguata)¹. Per quanto la qualità della vita (QOL-Quality Of Life) sia un indicatore ancora poco noto, non vi sono dubbi che il dolore costituisca uno dei fattori determinanti nel definire la qualità della vita di un paziente.

Cosa si intende per qualità della vita

Per qualità della vita si intende la possibilità/capacità di un individuo di assolvere alla molteplicità di ruoli che gli sono assegnati nella società, ovvero nel contesto in cui opera e vive, traendo dall'assolvimento di tali funzioni un livello accettabile di soddisfazioni di tipo psicologico, professionale ed economico². Ne consegue che l'impatto esercitato dal dolore sulla qualità della vita è relativo al contesto sociale nel quale il soggetto si trova^{3,4}. Complessivamente, le conseguenze del dolore nelle società industrializzate colpiscono i pazienti prevalentemente sotto il profilo relazionale, mentre nel caso di soggetti inseriti in società agricole o pre-industrializzate, l'impatto è più legato all'impossibilità concreta di produrre reddito.

Come misurare la qualità della vita

La qualità della vita può essere misurata in particolari contesti clinici, per esempio dolore neoplastico o artrosico, utilizzando strumenti più o meno specifici per quella determinata situazione. In alternativa si possono utilizzare scale e questionari più generali, utili cioè per misurare la qualità della vita nell'ambito delle più svariate condizioni dolorose. Evidentemente, l'impiego di uno strumento di valutazione più generale è anche più semplice, ma va a discapito della specificità se usato in un contesto clinico particolare, per esempio la valutazione della qualità della vita nella pazien-

Tabella 1. Principali questionari per misurare la qualità della vita nel paziente con sindromi dolorose croniche.

Generici	Caratteristiche	Specifici	Caratteristiche
SF-36 ¹	Costituito da 8 domini e 36 items, con particolare attenzione al livello di indipendenza; presente anche nella versione semplificata con 12 items.	RDQ ⁴	Specifico per il paziente artrosico, con particolare riferimento al dolore lombare.
BPI Index ²	Costituito da 7 domini: 1) aspetti generali; 2) umore; 3) deambulazione; 4) lavoro; 5) relazioni sociali; 6) qualità del sonno; 7) gradimento della propria condizione.	SF-MPQ ⁵ PGWB ⁶	Utilizzato nel paziente con sintomatologia artrosica. Misura esclusivamente la percezione di benessere psicologico ed è basato su 6 domini, per complessive 22 domande.
WHO-QUOL ³	Costituito da 7 domini, con particolare attenzione agli aspetti lavorativi.	QLQ-C30 ⁷	Specifico per la qualità di vita nel paziente neoplastico con 30 items.

Legenda: ¹Medical Outcomes Study Short Form-36; ²Brief Pain Inventory; ³World Health Organization Quality of Life; ⁴Roland-Morris Disability Questionnaire; ⁵Short Form Mc-Gill Pain Questionnaire; ⁶Psychological General Well-Being; ⁷EORTC Quality of Life Questionnaire C-30.

te con carcinoma mammario o con sindrome fibromialgica. In tabella 1 sono riportati i principali test di valutazione della qualità della vita nel paziente con dolore cronico.

Tramadolo e qualità della vita

Nell'ambito delle molecole ad azione antalgica, tramadolo si colloca in una posizione di rilevante interesse clinico in quanto condivide alcune caratteristiche degli oppioidi, per esempio la potenza antidolorifica ed alcune caratteristiche degli antidepressivi triciclici, per esempio l'azione sul dolore di origine neuropatica^{5,6}. Poiché il paziente con dolore cronico è maggiormente predisposto a disturbi dell'umore e ad una cattiva percezione della propria qualità della vita, la copertura analgesica prolungata è particolarmente auspicata: infatti la riduzione del carico algico rende il paziente più autonomo e vitale sotto il profilo fisico (maggiore capacità di movimento e di eseguire lavori) e psicologico (maggiore capacità di concentrazione, migliorata percezione di sé nel contesto familiare e sociale). Questi aspetti sono stati osservati come outcome secondari in studi clinici controllati su pazienti con dolore cronico di varia origine.

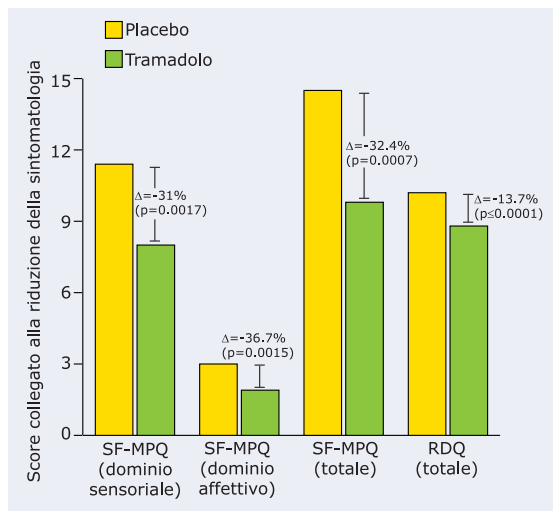
Tramadolo e qualità della vita nel paziente con lombosciatalgia

Nello studio di Schnitzer e collaboratori 380 pazienti con dolore lombosacrale sono stati trattati prima in aperto poi randomizzati in doppio cieco con tramadolo alla dose di 200-400 mg/die⁷. Oltre alla misura del dolore (outcome primario), lo studio prevedeva la misura della qualità della vita con i questionari RDQ e SF-MPQ sommariamente esposti in tabella 1 (outcome secondari). In figura 1 sono riportati i miglioramenti di QOL nei pazienti trattati con tramadolo rispetto ai controlli.

Tramadolo once-a-day e qualità della vita

Risultati positivi sono stati recentemente ottenuti dal gruppo di Gana su 1.020 pazienti con osteoartrosi trattati con tramadolo once a day (100-200 mg/die)⁸. In questo studio i risultati del trattamento con ciascuno dei diversi dosaggi di tramadolo sono stati comparati con quelli ottenuti nel rispettivo braccio di controllo evidenziando una significativa riduzione del dolore, un minor consumo di analgesici *rescue* ed una migliore qualità della vita diurna valutata con SF-36. In modo particolare, questo studio ha evidenziato che nel grup-

Figura 1. Qualità della vita in pazienti con lombosciatalgia misurata con due distinti score (SF-MPQ e RDQ): per questo tipo di score, alla riduzione del punteggio nei trattati corrisponde una riduzione della sintomatologia e, quindi, un miglioramento della qualità della vita⁷.



po dei trattati con tramadolo *once-a-day* a 100-200 mg/die, oltre alla migliore performance degli indici di QOL, si ottiene anche un miglioramento significativo della qualità del sonno, segno che i due parametri sono collegati nella valutazione globale dello stato di salute del paziente⁸. A ulteriore conferma di ciò, in uno studio su 907 pazienti con dolore non neoplastico di varia origine, ivi compreso quello ischemico, la riduzione significativa del dolore ottenuta con tramadolo *once-a-day* ha portato anche ad un significativo miglioramento, valutato con SF-12, della qualità di vita sia fisica (+18%) che psicologica (+8%). Inoltre, un'elevata percentuale di pazienti si è ritenuta molto soddisfatta o soddisfatta del trattamento ricevuto e dei risultati ottenuti⁹.

Questo editoriale oltre a voler dare una informazione scientifica su pubblicazioni di indubbia validità ha lo scopo di sensibilizzare all'utilizzo dei farmaci oppiacei per il trattamento del dolore cronico benigno. Questo orientamento terapeutico si sta diffondendo sempre più a livello internazionale, mentre stenta ancora molto ad affermarsi nel nostro Paese. Non dobbiamo dimenticare che gli oppiacei come causa di effetti indesiderati sono molto ben tollerati, in particolare nel trattamento cronico. **TiM**

Bibliografia

- Gureje O, Von Korff M, Simon GE, et al. Persistent pain and well-being: A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998; 280:147-151.
- Anderson RB, Hollenberg NK, Williams GH. Physical Symptoms Distress Index: a sensitive tool to evaluate the impact of pharmacological agents on quality of life. *Arch Intern Med* 1999; 159:693-700.
- Wang XS, Cleeland CS, Mendoza TR, et al. The effects of pain severity on health-related quality of life: a study of Chinese cancer patients. *Cancer* 1999; 86:1848-1855.
- Rummans TA, Frost M, Suman VJ, et al. Quality of life and pain in patients with recurrent breast and gynecologic cancer. *Psychosomatics* 1998; 39:437-445.

- Desmeules JA, Piguet V, Collart L, et al. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:7-12.
- Le Roux PJ, Coetzee JF. Tramadol today. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:457-461.
- Schnitzer TJ, Gray WL, Paster Z, et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000; 27:772-778.
- Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1391-1401.
- Casals M, Samper D. Efectividad, tolerabilidad y calidad de vida en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, con tramadol de liberación controlada en dosis única diaria. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11:129-140.

Tralodie[®]

24h



Il primo tramadolo in monosomministrazione giornaliera che garantisce una copertura terapeutica delle 24 ore.

(RCP Tralodie[®] 100, 150, 200)



La mossa giusta contro il dolore



■ € 8.94



■ € 6.71



■ € 8.94

CLASSE A Nota 3

Tralodie[®] tramadolo

THERABEL
GiEnne Pharma

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - Tralodie® 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato. Tralodie® 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato. Tralodie® 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** - Una capsula contiene 100 mg di tramadolo cloridrato. Una capsula contiene 150 mg di tramadolo cloridrato. Una capsula contiene 200 mg di tramadolo cloridrato. Per gli eccipienti, vedere al paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** - 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato. Descrizione del prodotto: Capsula rigida di color turchese 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato. Descrizione del prodotto: Capsula rigida di color turchese/bianco 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato. Descrizione del prodotto: Capsula rigida di color turchese/trasparente **4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE** - Trattamento del dolore da moderato a forte (si vedano gli esempi al punto 5.1) **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE** - Assumere le capsule di Tralodie® ogni 24 ore. Le capsule devono essere deglute intere, senza masticarle. Il dosaggio del tramadolo deve essere adattato all'intensità del dolore e alla risposta clinica del singolo paziente. Questo vale per tutti i farmaci antidolorifici. Il dosaggio individuale corretto è quello che allevia il dolore per 24 ore senza effetti collaterali o con effetti collaterali tollerabili. Per i pazienti che assumevano in precedenza preparati a base di tramadolo a rilascio immediato, si dovrà calcolare per loro la dose giornaliera totale ed iniziare il trattamento con la dose a questa più vicina fra i dosaggi di Tralodie® disponibili. Si raccomanda di arrivare alla dose ottimale in modo graduale onde ridurre il rischio di insorgenza di effetti collaterali transitori. Tralodie® non deve essere in alcun caso somministrato per periodi più lunghi dello stretto necessario (si veda anche la parte 4.4, Avvertenze particolari e precauzioni d'uso). Qualora, in funzione della natura e della gravità della patologia, dovesse essere necessario un uso ripetuto o prolungato si dovrà procedere ad un attento e regolare monitoraggio (possibilmente con intervalli nel trattamento) dove possibile inteso a determinare se il proseguimento del trattamento stesso sia necessario. Il dosaggio giornaliero totale non potrà superare i 400 mg, salvo che in particolari condizioni cliniche. Dosaggio in specifici gruppi di pazienti: Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni: la dose iniziale abituale è una capsula da 100 o 200 mg al giorno. Se questo dosaggio non dovesse alleviare il dolore, aumentarlo fino a raggiungere un effetto analgesico. Anziani: ai pazienti anziani, fino ai 75 anni, senza problemi di funzionalità epatica e renale si può prescrivere il normale dosaggio per adulti. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni, l'emivita del tramadolo è più lunga. Per questi pazienti potrà essere necessario un aggiustamento del dosaggio. In caso di aumento del dosaggio, le condizioni del paziente dovranno essere attentamente monitorate. Pazienti con insufficienza renale: L'eliminazione del tramadolo può essere ritardata. L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti affetti da insufficienza renale di entità da moderata a grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (si veda il punto 4.4, Particolari avvertenze e precauzioni d'uso). Pazienti con insufficienza epatica: Il tramadolo è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (si veda anche il punto 4.3, Controindicazioni). L'uso del tramadolo deve essere evitato nei pazienti con insufficienza epatica moderata (si veda anche il punto 4.4, Avvertenze particolari e precauzioni d'uso). Bambini di età inferiore ai 12 anni: deve essere evitato. **4.3 CONTROINDICAZIONI** - Ipersensibilità al tramadolo o a uno qualsiasi degli eccipienti (si veda il punto 6.1, Elenco degli eccipienti). Intossicazione acuta da alcool, farmaci ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o farmaci psicotropi. Il tramadolo non deve essere somministrato ai pazienti che assumono inibitori della monoamminossidasi (I-MAO) o ne abbiano terminato l'assunzione da meno di due settimane (si veda il punto 4.5, Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione). Grave insufficienza epatica. Epilessia non controllata dal relativo trattamento (si veda il punto 4.4, Particolari avvertenze d'uso). Allattamento, se è necessario un trattamento a lungo termine (si veda il punto 4.6, Gravidanza e allattamento). **4.4 AVVERTENZE SPECIALI E OPPORTUNE PRECAUZIONI D'IMPIEGO** - Avvertenze: Il tramadolo non deve essere somministrato in caso di grave insufficienza respiratoria. Il tramadolo non deve essere somministrato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave e nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Il tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti oppioidi-dipendenti; benché sia un agonista degli oppioidi, il tramadolo non può sopprimere i sintomi dovuti alla astinenza da morfina. Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti soggetti a crisi convulsive che assumevano tramadolo o altri farmaci che abbassano la soglia convulsivante, in particolare inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, antidepressivi triciclici, antipsicotici, analgesici ad azione centrale o anestetici locali. I pazienti epilettici in terapia o i pazienti soggetti a crisi convulsive devono essere trattati con tramadolo solo se strettamente necessario. Sono stati segnalati casi di convulsioni in pazienti che assumevano tramadolo ai dosaggi previsti. Il rischio può aumentare se le dosi di tramadolo superano il dosaggio massimo raccomandato. L'uso concomitante di agonisti-antagonisti degli oppioidi (nalbupina, buprenorfina, pentazocina) deve essere evitato (si veda il punto 4.5, Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione). Precauzioni: Il tramadolo deve essere usato con cautela nei pazienti con dipendenza da oppiacei o nei pazienti con trauma cranico, in pazienti suscettibili alle crisi convulsive, con disturbi delle vie biliari, in stato di shock, con alterati stati di coscienza di origine non nota, con disturbi del centro respiratorio o della funzione respiratoria, o con una aumentata pressione intracranica. Alle dosi terapeutiche, il tramadolo può provocare sindrome da astinenza. Tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza. Per la sua tolleranza nell'uso a lungo termine, può svilupparsi una dipendenza psichica e fisica. Nei pazienti con una storia di abuso o dipendenza da farmaci, il farmaco dovrà essere somministrato per brevi periodi e sotto stretto controllo medico. Possono prodursi i seguenti sintomi da interruzione, simili a quelli provocati dall'astinenza da oppiacei: agitazione, ansietà, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali. Alle dosi previste, è poco probabile che il tramadolo induca una depressione respiratoria clinicamente rilevante. Il tramadolo va tuttavia somministrato con cautela ai pazienti con depressione respiratoria in atto o ipersecrezione bronchiale o a pazienti trattati con farmaci depressori del sistema nervoso centrale. **4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE** - E' controindicato l'uso concomitante con: Inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma. Inibitori selettivi MAO-A: estrapolazione dagli inibitori MAO non selettivi: rischio di sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma. Inibitori selettivi MAO-B: eccitazione del sistema nervoso centrale, sintomi che evocano una sindrome serotoninergica: diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione, coma. In caso di trattamento recente con inibitori delle MAO, occorre attendere due settimane prima di iniziare il trattamento con tramadolo (si veda il punto 4.3, Controindicazioni). Deve essere evitato l'uso concomitante con: Alcool: l'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici oppioidi. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericolosi la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Bisogna evitare l'assunzione concomitante di bevande alcoliche e farmaci contenenti alcool. Carbamazepina e altri induttori enzimatici: rischio di ridotta efficacia e di minore durata di azione a causa della diminuzione della concentrazione plasmatica di tramadolo. Oppioidi Agonisti - Antagonisti (buprenorfina, nalbupina, pentazocina): riduzione dell'effetto analgesico a causa dell'effetto di blocco dei recettori, con il rischio di insorgenza della sindrome da astinenza. Usi concomitanti che richiedono particolare cautela: Sono stati riferiti casi isolati di sindrome serotoninergica dopo l'assunzione di tramadolo in concomitanza con altri farmaci serotoninergici come gli inibitori della ricaptazione di serotonina (SSRI) e i triptani. I segni della sindrome serotoninergica possono essere, ad esempio, confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iper-riflessia, contrazioni muscolari e diarrea. Il trattamento con farmaci va eseguito in funzione della natura e della gravità dei sintomi. Altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), benzodiazepine e barbiturici. Maggiore rischio di depressione respiratoria, che può risultare mortale nei casi di sovradosaggio. Altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale, come altri derivati oppioidi (ivi compresi farmaci antitussivi e trattamenti sostitutivi), barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, antipertensivi ad azione centrale, talidomide e baclofen. Questi farmaci possono provocare un aumento della depressione centrale. L'effetto sulla vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Quando le esigenze mediche lo richiedono, occorre procedere ad una periodica valutazione del tempo di protrombina allorché vengano somministrati, in concomitanza al tramadolo, composti a base di sostanze warfarino simili, in quanto sono stati riferiti aumenti dell'INR (International Normalised Ratio). Altri farmaci che notoriamente inibiscono il CYP3A4, come il ketoconazolo e l'eritromicina, potrebbero inibire il metabolismo del tramadolo (N-dimetilazione), e probabilmente anche il metabolismo del metabolita attivo O-demetilato. L'importanza clinica di questa interazione non è stata studiata. L'uso concomitante del tramadolo, con farmaci che riducono la soglia convulsivante, come il bupropione, gli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina, gli antidepressivi triciclici ed i neurolettici, può aumentare il rischio di convulsioni. **4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO** - Gravidanza - E' preferibile evitare l'uso di Tralodie® durante il primo trimestre di gravidanza. Dal secondo trimestre può essere utilizzato solo se è necessario e con molta cautela. Per gli esseri umani non vi sono dati sufficienti per valutare il verificarsi di malformazioni in seguito a somministrazioni di tramadolo nel primo trimestre di gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno, ma, a dosi elevate, si è evidenziata una fetotoxicità dovuta ad una materno-tossicità (si veda il punto 5.3, Dati preclinici). Come per gli altri analgesici oppioidi, durante il primo trimestre di gravidanza, l'uso cronico del tramadolo può provocare - a qualsiasi dosaggio - una sindrome da astinenza nel neonato. Alla fine della gravidanza, alti dosaggi - sia pure per trattamenti di breve durata - possono provocare una depressione respiratoria nel neonato. Allattamento: Circa lo 0,1% della dose di tramadolo assunta dalla madre viene escreto nel latte. La somministrazione in caso di necessità non presenta pericoli per il neonato. Se risulta necessaria una somministrazione ripetuta per diversi giorni, l'allattamento al seno va interrotto. Se è necessario un trattamento a lungo termine dopo il parto, l'allattamento al seno deve essere evitato (si veda il punto 4.3, Controindicazioni). **4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI** - Il tramadolo può indurre sonno-

lenza. Questo effetto può essere potenziato dall'alcool e da altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale. In caso di sonnolenza, il paziente non dovrà guidare, né utilizzare macchinari. **4.8 EFFETTI INDESIDERATI** - Gli effetti indesiderati provocati dal farmaco più comunemente riportati sono nausea e vertigini, che si manifestano entrambi in più del 10% dei pazienti. Alterazioni dell'apparato gastro-intestinale: Molto comuni (> 10%): nausea - Comuni (1-10%): emesi, stipsi, secchezza delle fauci - Poco comuni (< 1%): vomito, irritazione dell'apparato digerente (senso di pressione allo stomaco, gonfiore) - Rari (< 0,1%): alterazione dell'appetito. Alterazioni cardiache e del sistema vascolare: Poco comuni (< 1%): regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti indesiderati possono prodursi, in particolare, nei pazienti sottoposti ad eccessivo affaticamento fisico - Rari (< 0,1%): bradicardia, aumento della pressione arteriosa. Alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico: Molto comuni (> 10%): vertigini - Comuni (1-10%): cefalea, confusione mentale - Rari (< 0,1%): depressione respiratoria. In caso di superamento considerevole dei dosaggi raccomandati e di assunzione concomitante di altri composti che agiscono sul sistema nervoso centrale (si veda il punto 4.5, Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione), può verificarsi una depressione respiratoria. Si sono verificate convulsioni di tipo epilettico dopo somministrazione di alte dosi di tramadolo o in pazienti simultaneamente trattati con farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva o, in quanto tali, provocare convulsioni cerebrali (per esempio antidepressivi o antipsicotici, si veda il punto 4.5, Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione). Intorpidimento, tremore, alterazioni dell'appetito. Disturbi psichiatrici: Rari (< 0,1%): in seguito a somministrazione di tramadolo possono evidenziarsi effetti avversi psichici con differenze individuali sia per intensità che per tipo (in funzione della personalità e della durata del trattamento). Alterazioni dell'umore (in genere euforia, occasionalmente disforia), alterazioni dell'attività (in genere inibizione; sporadicamente aumento) e delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio capacità decisionale, alterazioni della percezione), allucinazioni, confusione, disturbi del sonno e incubi. Molto rari (< 0,01%): possono verificarsi dipendenza, abuso e sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono essere: agitazione, ansietà, nervosismo, insonnia, ipercines, tremore e disturbi dell'apparato digerente. La maggior parte di questi sintomi sono molto simili a quelli che si verificano nell'astinenza da oppiacei. Disturbi oculari: Rari (< 0,1%): annebbiamento della vista - Alterazioni dell'apparato respiratorio: Rari (< 0,1%): dispnea e sibilo respiratorio. Sono stati segnalati casi di esacerbazione dell'asma, anche se non è stato stabilito un rapporto di causalità. Alterazioni della cute e degli annessi cutanei: Comuni (1-10%): sudorazione - Poco comuni (< 1%): reazioni cutanee (come prurito, rash, orticaria). Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico: Rari (< 0,1%): debolezza motoria. Alterazioni del sistema epato-biliare: Sono stati segnalati pochi casi isolati di aumento degli enzimi epatici correlati all'uso temporaneo di tramadolo in dosi terapeutiche. Alterazioni delle vie urinarie: Rari (< 0,1%): alterazioni urinarie (minzione difficile, ritenzione urinaria). Tutto il corpo: Rari (< 0,1%): reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibilo respiratorio, edema angioneurotico ed anafilassi). **4.9 SOVRADOSAGGIO** - Come per gli altri analgesici oppioidi, i sintomi tipici del sovradosaggio sono miosi, emesi, collasso cardiovascolare, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria. In questi casi è necessario avviare una terapia di supporto: occorre tenere libere le vie respiratorie e sostenere le funzioni cardiovascolari. In caso di depressione respiratoria per la rianimazione potrà essere utilizzato il naloxone. Le convulsioni possono essere controllate con diazepam. Il tramadolo viene eliminato in minima quantità dal siero attraverso l'emodialisi o l'emofiltrazione. Per tale ragione, non è sufficiente effettuare unicamente una emodialisi o una emofiltrazione per il trattamento di un'intossicazione acuta da tramadolo. L'eliminazione del farmaco non assorbito attraverso lo svuotamento gastrico è utile, in particolare quando è stata assunta una formulazione a rilascio modificato. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE - 5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE** - Analgesico, codice ATC: N02AX02. Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori oppioidi μ , δ e κ , con una maggiore affinità per il recettore μ . Contribuiscono ai suoi effetti analgesici anche l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio di 5-HT. Il tramadolo ha un effetto antitussivo. Al contrario della morfina, per un ampio intervallo di dosi analgesiche, il tramadolo non provoca depressione respiratoria. Il tramadolo non influenza la motilità gastrointestinale ed i suoi effetti sul sistema cardiovascolare sono di lieve entità. La potenza del tramadolo corrisponde a 1/10 - 1/6 di quella della morfina. L'efficacia antinocicettiva di Tralodie® è stata dimostrata in pazienti osteoartritici. **5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE** - Assorbimento: il tramadolo viene assorbito quasi completamente quando è somministrato per via orale e la biodisponibilità è circa del 70% circa. Il tramadolo viene metabolizzato in O-demetil tramadolo, il cui effetto analgesico è stato dimostrato nei roditori. L'emivita di eliminazione del tramadolo è di circa 6 ore, ma può arrivare a 9 ore con le capsule di Tralodie®, a causa di un più lungo tempo di assorbimento. Somministrando un'unica capsula da 200 mg di Tralodie® a un paziente a digiuno, la concentrazione plasmatica massima media (C_{max}) raggiunta è stata di 299,59 ng.ml⁻¹ (nell'intervallo 240 - 300 ng/ml); correlato a questo un valore mediano di T_{max} di 9,59 ore (9-12 ore). Una volta regolato il dosaggio, l'efficacia analgesica del tramadolo prodotta da una capsula di Tralodie® 200 mg è completamente sovrapponibile a quella di una capsula di tramadolo da 50 mg a rilascio immediato. In presenza di cibo, la biodisponibilità e le caratteristiche di rilascio controllato delle capsule di Tralodie® sono mantenute, senza che ci sia rapida liberazione di principio attivo. Inoltre, uno studio allo steady-state ha mostrato che la capsula da 200 mg di Tralodie® presenta un andamento sistemico che corrisponde a quello di un prodotto ad assorbimento immediato (capsula da 50 mg a rilascio immediato). La dispersione dei valori nel gruppo dei pazienti arruolati per lo studio non è risultata superiore a quella del gruppo di riferimento. Distribuzione: il tramadolo presenta un'alta affinità per i tessuti, con un volume apparente di distribuzione di 203 ± 40 litri dopo somministrazione orale in volontari sani. Il legame alle proteine plasmatiche è limitato al 20%. Biotrasformazione: negli esseri umani, il tramadolo viene metabolizzato principalmente attraverso reazioni di N- e O-demetilazione e coniugazione dei prodotti della O-demetilazione con acido glucuronico. È farmacologicamente attivo solo l'O-demetiltramadolo. Esistono considerevoli differenze quantitative interindividuali per gli altri metaboliti. Finora sono stati rilevati nelle urine undici metaboliti. Gli esperimenti su animali hanno dimostrato che l'O-demetiltramadolo è più potente della sostanza da cui deriva, di un fattore 2-4. La sua emivita $t_{1/2\beta}$ (6 volontari sani) è stata di 7,9 ore (intervallo 5, 4-9, 6 ore) e corrisponde approssimativamente a quello del tramadolo. L'inibizione di uno o di entrambi gli isoenzimi del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, che sono coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può influire sulla concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Le conseguenze cliniche delle interazioni di questo tipo non sono note. Eliminazione: il tramadolo ed i suoi metaboliti vengono quasi completamente eliminati per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa corrisponde al 90% della radioattività totale della dose somministrata. In presenza di ridotta funzionalità epatica e renale, l'emivita può essere leggermente prolungata. In pazienti con cirrosi epatica sono stati rilevati tempi di dimezzamento di $13,3 \pm 4,9$ ore (tramadolo) e $18,5 \pm 9,4$ ore (O-demetiltramadolo); in un caso estremo, di 22,3 e 36 ore, rispettivamente. In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 5 ml/min) sono stati ottenuti valori di $11 \pm 3,2$ ore e $16,9 \pm 3$ ore; in un caso estremo, di 19,5 ore e 43,2 ore rispettivamente. Linearità/non linearità: il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare nell'intervallo del dosaggio terapeutico. Uno studio di proporzionalità a dose singola ha confermato una risposta farmacocinetica lineare (in relazione al tramadolo e all'O-demetiltramadolo) dopo somministrazione delle capsule da 100 mg, 150 mg e 200 mg. La relazione tra le concentrazioni seriche e l'effetto analgesico è dose dipendente ma varia notevolmente in casi isolati. Una concentrazione serica di 100 - 300 ng/ml è di norma efficace. **5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA** - I dati preclinici rivelano l'assenza di particolari rischi per gli esseri umani, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, della tossicità a dosi ripetute, della genotossicità o del potenziale carcinogenico. Gli studi nei ratti e nei conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogeno. È stata tuttavia dimostrata un'embriossicità sotto forma di ossificazione ritardata. Non è stato rilevato alcun effetto su fertilità, capacità riproduttiva e sviluppo della progenie. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** - Cellulosa microcristallina - Saccarosio monostearato - Ipmellosa - Talco - Polisorbato 80 - Polietilene acrilato - Simeticone - Magnesio stearato. Rivestimento della capsula: Indaco carminio (E132) - Titanio diossido (E171) - Gelatina. **6.2 INCOMPATIBILITÀ** - Non note. **6.3 PERIODO DI VALIDITÀ** - 3 anni. **6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE** - Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE** - 10, 20, 30 e 60 capsule rigide in blister (PVC/Alluminio). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 ISTRUZIONI PER L'IMPIEGO E LA MANIPOLAZIONE** - Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - Therabel GiEnne Pharma SpA - Via Lorenteggio, 270/A - 20152 Milano - Italia. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - TRALODIE 100 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 20 capsule: A.I.C. N° 035986025/M. TRALODIE 150 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 10 capsule: A.I.C. N° 035986052/M. TRALODIE 200 mg Capsule rigide a rilascio prolungato - 10 capsule: A.I.C. N° 035986090/M. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** - Dicembre 2004. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** - Novembre 2005.

Dep. Min. Sal. 09/11/06