

**UNITRAMARIM 50 mg capsule rigide**  
**UNITRAMARIM 100 mg/ml gocce orali, soluzione**  
**UNITRAMARIM 100 mg/2 ml soluzione iniettabile**

**Tramadolo cloridrato**

**COMPOSIZIONE**

**UNITRAMARIM Capsule** Una capsula contiene:

Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 50,0

Eccipienti

calcio fosfato bibasico diidrato, magnesio stearato, silice colloidale

Ingredienti delle capsule: gelatina, titanio biossido (E 171)

**UNITRAMARIM Gocce orali** Un flacone da 10 ml contiene:

Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 1000,0

Eccipienti

saccarosio, polisorbato 20, potassio sorbato, sodio saccarinato, essenza menta, anetolo, acqua purificata

**UNITRAMARIM Soluzione iniettabile** Una fiala contiene:

Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 100,0

Eccipienti

sodio acetato triidrato, acqua per preparazioni iniettabili

**FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONE**

- Astuccio da 20 capsule rigide, 50 mg capsule rigide
- Astuccio da 1 flacone 10 ml, 100 mg/ml gocce orali, soluzione
- Astuccio da 5 fiale 2 ml, 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Analgesici oppioidi.

**NOME DEL TITOLARE A.I.C**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia, 70 - 00181 ROMA

**NOME DEI PRODUTTORI**

**Capsule:**

Produttore

FAMAR ITALIA S.p.A. – Via Zambelletti, 25 – 20021 Baranzate (MI).

Responsabile per il rilascio dei lotti:

EDMOND PHARMA S.r.l. - Via dei Giovi, 131 - 20037 Paderno Dugnano (Milano).

**Gocce orali e Soluzione iniettabile:**

Produttore e responsabile per il rilascio dei lotti:

PIERREL S.p.A. – Strada Statale Appia 46/48 – 81043 Capua (Caserta).

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità, come pure dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici.

**CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità verso i componenti del prodotto o verso altri oppioidi. Gravidanza. Allattamento. E' anche controindicato nell'intossicazione acuta da alcol, ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o farmaci psicotropi. Pazienti in terapia con MAO-inibitori o che ne hanno assunto negli ultimi 14 Giorni. Pazienti con grave insufficienza epatica. Pazienti con grave insufficienza renale

(clearance della creatinina minore di 10 ml/min). Pazienti con forme di epilessia non controllate dalla terapia abituale.

Bambini di età inferiore ai 12 anni.

### **SPECIALI PRECAUZIONI D'IMPIEGO**

Il farmaco deve essere utilizzato con cautela in pazienti con eccessiva secrezione bronchiale o in stato di shock.

UNITRAMARIM dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con pressione endocranica aumentata o lesioni cerebrali, in quanto l'effetto miotico può mascherare i sintomi della patologia intracranica.

Il tramadolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti a rischio di depressione respiratoria, in quanto se vengono somministrate alte dosi o il farmaco è associato con anestetici od alcol o altre sostanze che deprimono la funzione respiratoria può verificarsi depressione respiratoria.

In caso di insufficienza della funzione epatica o renale la posologia di UNITRAMARIM deve essere ridotta.

UNITRAMARIM non deve essere usato in soggetti ipersensibili agli oppiacei.

Una somministrazione prolungata può condurre ad uno stato di farmacodipendenza, riconoscibile, ad esempio, dall'entità e dalla frequenza della richiesta di farmaco non giustificate dalla gravità del dolore. Sono stati descritti casi di abuso e dipendenza. In caso di accertata farmacodipendenza, si raccomanda di ridurre gradualmente la posologia. Il medico deciderà sulla durata della somministrazione e sulla necessità di inserire eventualmente degli intervalli nel corso di trattamenti prolungati negli stati dolorosi cronici.

Il tramadolo non dovrebbe essere utilizzato in pazienti dipendenti dagli oppiacei. Esso può determinare ricaduta in pazienti ex tossicodipendenti. Inoltre, pazienti che abbiano di recente assunto alte dosi di oppiacei, anche a scopo terapeutico, possono manifestare sintomi da astinenza. Conseguentemente, il trattamento con tramadolo non è raccomandato in soggetti a rischio di tossicodipendenza.

#### **Rischio di convulsioni**

Sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti in terapia con tramadolo. L'esperienza post-marketing suggerisce che l'incidenza delle convulsioni aumenta con dosi di tramadolo superiori a quelle raccomandate, ma sono stati riportati casi anche all'interno dell'intervallo di dosi raccomandato. La somministrazione di tramadolo può accrescere il rischio di convulsioni in pazienti che assumono:

- antidepressivi triciclici
- inibitori della ricaptazione della serotonina
- inibitori della MAO
- neurolettici

- altri farmaci che riducono la soglia convulsiva (analgesici ad azione centrale, anestetici locali).

Il rischio di convulsioni aumenta in pazienti epilettici, in quelli con storia di attacchi convulsivi o in pazienti con un rischio riconosciuto per convulsioni (trauma cranico, disordini metabolici, astinenza da alcol e da farmaci, infezioni del SNC).

UNITRAMARIM può mascherare i sintomi clinici dell'addome acuto.

Tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti tossico-dipendenti: sebbene sia un agonista oppioide esso non è in grado di sopprimere i sintomi da astinenza da morfina.

Particolare attenzione deve essere posta nel caso che il paziente debba essere sottoposto ad anestesia generale.

In caso di overdose di tramadolo la somministrazione di naloxone può aumentare il rischio di convulsioni.

#### **Rischio suicidario**

Non somministrare tramadolo a pazienti che sono a rischio suicidario.

Prescrivere tramadolo con cautela in pazienti che assumono tranquillanti o farmaci antidepressivi e in pazienti che fanno uso di alcool in eccesso.

E' importante che i pazienti siano informati di non superare la dose raccomandata e di limitare l'assunzione di alcool.

#### **Rischio di sindrome serotoninergica**

Lo sviluppo di sindrome serotoninergica è potenzialmente pericolosa per la vita e può occorrere con

l'uso di tramadolo soprattutto quando somministrato in concomitanza:

- con farmaci serotoninergici come gli antagonisti selettivi della ricaptazione della serotonina
- o con i triptani
- o con farmaci che inibiscono il metabolismo della serotonina come gli inibitori delle MAO (compreso il linezolid un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle MAO)
- o con farmaci che inibiscono il metabolismo del tramadolo.

La sindrome serotoninergica può insorgere entro la dose raccomandata.

Fra i segni della sindrome serotoninergica si annoverano confusione, agitazione, allucinazioni, febbre, sudorazione,

atassia, iperreflessia, incoordinazione, mioclono, tachicardia, ipertermia, nausea, vomito e diarrea. In genere

l'interruzione del farmaco serotoninergico determina un rapido miglioramento. La terapia dipende dalla natura e dalla

severità dei sintomi (vedere la voce "Interazioni").

### **INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI**

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

La somministrazione concomitante di UNITRAMARIM con un ansiolitico può avere un effetto favorevole sulla sensibilità al dolore. La somministrazione contemporanea di UNITRAMARIM con farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale quali alcool, ipnotici, neurolettici, antidepressivi a componente sedativa, può accentuare il suo effetto sedativo. La contemporanea somministrazione di carbamazepina a dosi fino ad 800 mg/die, può interferire con il metabolismo del tramadolo con conseguente diminuzione dei livelli ematici di tramadolo.

La contemporanea somministrazione di farmaci, noti come inibitori del CYP3A4, quali ketoconazolo ed eritromicina, o di farmaci noti come inibitori del CYP2D6, quali chinidina, fluoxetina, paroxetina e amitriptilina, possono inibire il metabolismo del Tramadolo causando un aumento dei livelli ematici del tramadolo,

Sono stati descritti rari casi di aumentata tossicità da digossina e di alterazioni degli effetti del warfarin, compreso aumento del tempo di protrombina. Non sono disponibili dati sull'interazione con beta-bloccanti. L'impiego concomitante di farmaci ad azione oppioide agonista-antagonista (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico per blocco competitivo dei recettori.

In un ridotto numero di studi, l'uso pre e post-operatorio dell'antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetron (un antiemetico) ha causato un aumentato uso di tramadolo in pazienti con dolore post-operatorio.

Tramadolo non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri oppiacei o a farmaci serotoninergici come gli antagonisti selettivi della ricaptazione della serotonina o con farmaci che inibiscono il metabolismo della serotonina come gli inibitori delle MAO o con farmaci che inibiscono il metabolismo del tramadolo.

La somministrazione di UNITRAMARIM può aumentare il rischio di convulsioni e di sindrome serotoninergica in pazienti che assumono:

- antidepressivi triciclici;
- inibitori della ricaptazione della serotonina;
- triptani;
- inibitori della MAO (compreso il linezolid un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle MAO);
- neurolettici;
- altri farmaci che riducono la soglia convulsiva (analgesici ad azione centrale, anestetici locali).

Il rischio di effetti indesiderati aumenta,

- se sta prendendo medicinali che possono provocare convulsioni (attacchi), come alcuni antidepressivi o antipsicotici. Il rischio di avere un attacco può aumentare se assume contemporaneamente Unitramarim.

Il suo medico le dirà se Unitramarim è adatto a lei.

se sta prendendo alcuni antidepressivi, Unitramarim può interagire con questi farmaci e potrebbe avvertire sintomi quale: involontarie ritmiche contrazioni dei muscoli, inclusi i muscoli che controllano il movimento degli occhi, agitazione, eccessiva sudorazione, tremore, esagerazione dei riflessi, aumento della tensione muscolare, temperatura corporea superiore a 38°C.

## AVVERTENZE SPECIALI

### Gravidanza ed Allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Studi sugli animali hanno rivelato che il tramadolo a dosi molto elevate produce effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale. Tramadolo passa la barriera placentare. Non si hanno ancora dati sufficienti sulla sicurezza di tramadolo durante la gravidanza, pertanto UNITRAMARIM non deve essere usato in tale situazione.

Tramadolo, somministrato prima o durante il parto, non modifica la contrattilità uterina. Nei neonati può causare delle modifiche della frequenza respiratoria di solito clinicamente non rilevanti. L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad una sindrome di astinenza neonatale.

Durante l'allattamento circa lo 0,1% della dose di tramadolo somministrata alla madre passa nel latte. Pertanto Unitramarim non è raccomandato nelle donne che allattano. Di solito, se la terapia consiste nella somministrazione di una sola dose di tramadolo, non è necessario interrompere l'allattamento al seno.

TENERE FUORI DALLA PORTATA DI BAMBINI

### DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

#### ADULTI E RAGAZZI DI 12 ANNI OD OLTRE

Il dosaggio deve essere scelto in base all'intensità del dolore e alla sua personale sensibilità al dolore. In genere deve essere assunta la dose più bassa che riduce il dolore.

La posologia consigliata per le diverse forme farmaceutiche è:

#### **UNITRAMARIM Capsule.**

1-2 capsule ogni 6-8 ore fino a 8 capsule al dì.

#### **UNITRAMARIM Gocce orali.**

(1gtt=2,5 mg) 20 gocce ogni 4-6 ore (pari a 50 mg) fino a 8 prese giornaliere. Le gocce possono essere diluite con una piccola quantità di bevanda a piacere.

#### **UNITRAMARIM Soluzione iniettabile**

1 fiala per via endovenosa lenta o fleboclisi, oppure per via intramuscolare o sottocutanea fino a 4 fiale al dì.

La dose giornaliera non deve superare i 400 mg di tramadolo cloridrato per qualunque via di somministrazione, tranne in speciali condizioni cliniche.

**Pazienti anziani:** Nelle persone anziane (oltre i 75 anni) l'eliminazione di può essere ritardata. Se questo è il suo caso, il medico le potrà consigliare di allungare l'intervallo di tempo tra una dose e l'altra.

#### **Pazienti con grave insufficienza epatica o renale/dialisi**

I pazienti con grave insufficienza renale e/o epatica non devono assumere Unitramarim. In caso di insufficienza lieve o moderata, il medico le può consigliare di allungare l'intervallo di tempo tra una dose e l'altra.

#### *Istruzioni per l'apertura di UNITRAMARIM gocce orali*

Il flacone ha una chiusura di sicurezza che lo protegge da manipolazioni di bambini. Per aprire: premere sul tappo e girarlo. Per far uscire le gocce bisogna tenere il flacone in posizione verticale con apertura in basso. Dopo l'uso chiudere il flacone con il tappo che deve essere girato fino a chiusura ermetica.

### SOVRADOSAGGIO

In caso di sovradosaggio, i sintomi sono simili a quelli degli analgesici ad azione centrale (oppiacei) e comprendono: sedazione, miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni, depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

Terapia: valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzionalità cardiaca e respiratoria a seconda della sintomatologia. Effettuare lo svuotamento gastrico provocando il vomito (se il paziente è cosciente) o mediante lavanda gastrica. In caso di depressione respiratoria l'antidoto è il naloxone. Si suggerisce di somministrare piccole dosi per via endovenosa (es. da 0,4 a 2 mg) da ripetere dopo 2-3 minuti qualora non si manifesti alcun effetto; nel bambino è suggerita la dose iniziale di 0,01 mg/kg. Deve essere tenuto presente che il naloxone antagonizza alcuni sintomi da sovradosaggio ma non tutti, ed aumenta il rischio di convulsioni. Il diazepam è indicato per antagonizzare le convulsioni (per via intramuscolare o endovenosa alle dosi previste). L'emodialisi e l'emofiltrazione da sole non sono raccomandate. È indicato ogni altro intervento di supporto alla funzionalità cardiaca e respiratoria.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

Come per gli altri analgesici della stessa classe, è stata segnalata, per quanto raramente, la comparsa di sudorazione, vertigini, nausea, vomito, secchezza della mucosa orale, sonnolenza, stanchezza, obnubilamento, ipotensione, collasso cardiovascolare, palpitazioni, tachicardia, bradicardia, stitichezza, cefalea, dispepsia, diarrea, ritenzione urinaria e nella donna sintomi menopausali.

In una percentuale di pazienti, compresa tra il 7 ed il 14% (la percentuale più elevata si riferisce a pazienti che avevano assunto il farmaco per periodi fino a 90 giorni), si sono verificati sintomi di stimolazione del sistema nervoso centrale che comprendevano: ansia, nervosismo, agitazione, tremore, rigidità muscolare, euforia, disturbi dell'emotività ed allucinazioni, modificazioni della capacità cognitiva.

Sono stati riportati casi di convulsioni (vedi precauzioni per l'uso).

E' stato segnalato anche un peggioramento dell'asma, anche se una relazione di causalità con tramadolo non è stata stabilita.

E' stata riportata anche depressione respiratoria, che può manifestarsi qualora vengano superate considerevolmente le dosi raccomandate e vengano somministrati contemporaneamente farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.

Potrebbe instaurarsi dipendenza: i sintomi della reazione di astinenza sono simili a quelli che compaiono nella sindrome d'astinenza da oppioidi: agitazione, ansietà, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremori e sintomi gastrointestinali.

Sono state riportate reazioni anafilattoidi gravi (meno dell'1% dei pazienti), raramente fatali, in pazienti in terapia con tramadolo. Queste reazioni spesso avvengono in seguito alla prima somministrazione. Sono state descritti anche: prurito, brividi, broncospasmo ed angioedema, orticaria, tachicardia, ipotensione ortostatica, rialzo pressorio, bradicardia, vampate, sincope e shock. Pazienti con anamnesi di reazioni anafilattoidi alla codeina o ad altri oppiacei potrebbero essere maggiormente a rischio, per cui non dovrebbero essere trattati con il tramadolo.

In una percentuale di pazienti inferiore all'1% anche se non è stato completamente chiarito se tali reazioni siano da attribuire al farmaco, si sono verificati anche i seguenti effetti indesiderati:

Apparato cardiovascolare: anomalie dell'ECG, ipertensione, ischemia del miocardio.

Apparato respiratorio: dispnea.

Cute ed annessi: orticaria, bolle, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica.

Apparato gastrointestinale: sanguinamento gastrointestinale, epatite, stomatite.

Organi di senso: disgeusia (alterazione del gusto), cataratta, sordità, tinnito.

Sistema emopoietico: discrasie ematiche.

Test di laboratorio: aumento dei livelli di creatinina e degli enzimi epatici, diminuzione dell'emoglobina, proteinuria.

**In caso di comparsa di effetti indesiderati, anche non segnalati in questo foglio illustrativo, avvertire il medico.**

TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI

Attenzione: non somministrare il prodotto oltre la data di scadenza indicata sulla confezione.

Data dell'ultima revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

Novembre 2012

**Foglio illustrativo**

## **UNITRAMARIM TRAMADOL HCl**

**100 mg compresse a rilascio prolungato**

### **COMPOSIZIONE**

Una compressa contiene:

#### Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 100,0

#### Eccipienti

Lattosio monoidrato, idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, silice colloidale idrata, magnesio stearato; *rivestimento*: idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 6000, propilenglicole, talco, titanio diossido

### **FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONE**

- Astuccio da 20 compresse

## **CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Analgesici oppioidi.

## **NOME DEL TITOLARE A.I.C**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.  
Viale Amelia, 70 - 00181 ROMA

## **NOME DEI PRODUTTORI**

EDMOND PHARMA S.r.l. - Via dei Giovi, 131 - 20037 Paderno Dugnano (Milano).  
Confezionamento: PHARCOTERM S.p.A. - Via Merli, 1 - 20095 Cusano Milanino (Milano).

## **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità, come pure dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici.

## **CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità verso i componenti del prodotto o verso altri oppioidi. Gravidanza. Allattamento. E' anche controindicato nell'intossicazione acuta da alcol, ipnotici, analgesici ad azione centrale, oppioidi o farmaci psicotropi. Pazienti in terapia con MAO-inibitori o che ne hanno assunto negli ultimi 14 Giorni. Pazienti con grave insufficienza epatica. Pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina minore di 10 ml/min). Pazienti con forme di epilessia non controllate dalla terapia abituale.

Bambini di età inferiore ai 12 anni.

## **SPECIALI PRECAUZIONI D'IMPIEGO**

Il farmaco deve essere utilizzato con cautela in pazienti con eccessiva secrezione bronchiale o in stato di shock.

UNITRAMARIM dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con pressione endocranica aumentata o lesioni cerebrali, in quanto l'effetto miotico può mascherare i sintomi della patologia intracranica.

Il tramadolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti a rischio di depressione respiratoria, in quanto se vengono somministrate alte dosi o il farmaco è associato con anestetici od alcol o altre sostanze che deprimono la funzione respiratoria può verificarsi depressione respiratoria.

In caso di insufficienza della funzione epatica o renale la posologia di UNITRAMARIM deve essere ridotta.

UNITRAMARIM non deve essere usato in soggetti ipersensibili agli oppiacei.

Una somministrazione prolungata può condurre ad uno stato di farmacodipendenza, riconoscibile, ad esempio, dall'entità e dalla frequenza della richiesta di farmaco non giustificate dalla gravità del dolore. Sono stati descritti casi di abuso e dipendenza. In caso di accertata farmacodipendenza, si raccomanda di ridurre gradualmente la posologia. Il medico deciderà sulla durata della somministrazione e sulla necessità di inserire eventualmente degli intervalli nel corso di trattamenti prolungati negli stati dolorosi cronici.

Il tramadolo non dovrebbe essere utilizzato in pazienti dipendenti dagli oppiacei. Esso può determinare ricaduta in pazienti ex tossicodipendenti. Inoltre, pazienti che abbiano di recente assunto alte dosi di oppiacei, anche a scopo terapeutico, possono manifestare sintomi da astinenza. Conseguentemente, il trattamento con tramadolo non è raccomandato in soggetti a rischio di tossicodipendenza.

### **Rischio di convulsioni**

Sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti in terapia con tramadolo. L'esperienza post-marketing suggerisce che l'incidenza delle convulsioni aumenta con dosi di tramadolo superiori a quelle raccomandate, ma sono stati riportati casi anche all'interno dell'intervallo di dosi raccomandato. La somministrazione di tramadolo può accrescere il rischio di convulsioni in pazienti che assumono:

- antidepressivi triciclici inibitori della ricaptazione della serotonina
- inibitori della MAO
- neurolettici
- altri farmaci che riducono la soglia convulsiva (analgesici ad azione centrale, anestetici locali).

Il rischio di convulsioni aumenta in pazienti epilettici, in quelli con storia di attacchi convulsivi o in pazienti con un rischio riconosciuto per convulsioni (trauma cranico, disordini metabolici, astinenza da alcol e da farmaci, infezioni del SNC).

UNITRAMARIM può mascherare i sintomi clinici dell'addome acuto.

Tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti tossico-dipendenti: sebbene sia un agonista oppioide esso non è in grado di sopprimere i sintomi da astinenza da morfina.

Particolare attenzione deve essere posta nel caso che il paziente debba essere sottoposto ad anestesia generale.

In caso di overdose da tramadolo la somministrazione di naloxone può aumentare il rischio di convulsioni.

### **Rischio suicidario**

Non somministrare tramadolo a pazienti che sono a rischio suicidario.

Prescrivere tramadolo con cautela in pazienti che assumono tranquillanti o farmaci antidepressivi e in pazienti che fanno uso di alcool in eccesso.

E' importante che i pazienti siano informati di non superare la dose raccomandata e di limitare l'assunzione di alcool.

### **Rischio di sindrome serotoninergica**

Lo sviluppo di sindrome serotoninergica è potenzialmente pericolosa per la vita e può occorrere con l'uso di tramadolo

soprattutto quando somministrato in concomitanza:

- con farmaci serotoninergici come gli antagonisti selettivi della ricaptazione della serotonina
- o con i triptani
- o con farmaci che inibiscono il metabolismo della serotonina come gli inibitori delle MAO (compreso il linezolid un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle MAO)
- o con farmaci che inibiscono il metabolismo del tramadolo.

La sindrome serotoninergica può insorgere entro la dose raccomandata.

Fra i segni della sindrome serotoninergica si annoverano confusione, agitazione, allucinazioni, febbre, sudorazione,

atassia, iperreflessia, incoordinazione, miocloni, tachicardia, ipertermia, nausea, vomito e diarrea. In genere

l'interruzione del farmaco serotoninergico determina un rapido miglioramento. La terapia dipende dalla natura e dalla

severità dei sintomi (vedere la voce "Interazioni").

## **INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI**

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

La somministrazione concomitante di UNITRAMARIM con un ansiolitico può avere un effetto favorevole sulla sensibilità al dolore. La somministrazione contemporanea di UNITRAMARIM con farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale quali alcool, ipnotici, neurolettici, antidepressivi a componente sedativa, può accentuare il suo effetto sedativo. La contemporanea somministrazione di carbamazepina a dosi a fino ad 800 mg/die, può interferire con il metabolismo del tramadolo con conseguente diminuzione dei livelli ematici di tramadolo.

La contemporanea somministrazione di farmaci, noti come inibitori del CYP3A4, quali ketoconazolo ed eritromicina, o di farmaci noti come inibitori del CYP2D6, quali chinidina, fluoxetina, paroxetina e amitriptilina, possono inibire il metabolismo del Tramadolo causando un aumento dei livelli ematici del tramadolo,

Sono stati descritti rari casi di aumentata tossicità da digossina e di alterazioni degli effetti del warfarin, compreso aumento del tempo di protrombina. Non sono disponibili dati sull'interazione con beta-bloccanti. L'impiego concomitante di farmaci ad azione oppioide agonista-antagonista (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico per blocco competitivo dei recettori.

In un ridotto numero di studi, l'uso pre e post-operatorio dell'antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetron (un anti-emetico) ha causato un aumentato uso di tramadolo in pazienti con dolore post-operatorio.

Tramadolo non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri oppiacei o a farmaci serotoninergici come gli antagonisti selettivi della ricaptazione della serotonina o con farmaci che

inibiscono il metabolismo della serotonina come gli inibitori delle MAO o con farmaci che inibiscono il metabolismo del tramadolo.

La somministrazione di UNITRAMARIM può aumentare il rischio di convulsioni e di sindrome serotoninergica in pazienti che assumono:

- antidepressivi triciclici;
- inibitori del ricaptazione della serotonina;
- triptani;
- inibitori della MAO (compreso il linezolid un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle MAO);
- neurolettici;
- altri farmaci che riducono la soglia convulsiva (analgesici ad azione centrale, anestetici locali).

Il rischio di effetti indesiderati aumenta,

- se sta prendendo medicinali che possono provocare convulsioni (attacchi), come alcuni antidepressivi o antipsicotici. Il rischio di avere un attacco può aumentare se assume contemporaneamente Unitramarim.

Il suo medico le dirà se Unitramarim è adatto a lei.

se sta prendendo alcuni antidepressivi, Unitramarim può interagire con questi farmaci e potrebbe avvertire sintomi quale: involontarie ritmiche contrazioni dei muscoli, inclusi i muscoli che controllano il movimento degli occhi, agitazione, eccessiva sudorazione, tremore, esagerazione dei riflessi, aumento della tensione muscolare, temperatura corporea superiore a 38°C.

## AVVERTENZE SPECIALI

### Gravidanza ed Allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Studi sugli animali hanno rivelato che il tramadolo a dosi molto elevate produce effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale. Tramadolo passa la barriera placentare. Non si hanno ancora dati sufficienti sulla sicurezza di tramadolo durante la gravidanza, pertanto UNITRAMARIM non deve essere usato in tale situazione.

Tramadolo, somministrato prima o durante il parto, non modifica la contrattilità uterina. Nei neonati può causare delle modifiche della frequenza respiratoria di solito clinicamente non rilevanti. L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad una sindrome di astinenza neonatale.

Durante l'allattamento circa lo 0,1% della dose di tramadolo somministrata alla madre passa nel latte. Pertanto Unitramarim non è raccomandato nelle donne che allattano. Di solito, se la terapia consiste nella somministrazione di una sola dose di tramadolo, non è necessario interrompere l'allattamento al seno.

## TENERE FUORI DALLA PORTATA DI BAMBINI

## DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

### ADULTI E RAGAZZI DI 12 ANNI OD OLTRE

Il dosaggio deve essere scelto in base all'intensità del dolore e alla sua personale sensibilità al dolore. In genere deve essere assunta la dose più bassa che riduce il dolore.

La posologia consigliata è:

#### ***UNITRAMARIM 100 mg compresse a cessione protratta.***

1 compressa ogni 6-8 ore fino a 4 compresse al di.

La dose giornaliera non deve superare i 400 mg di tramadolo cloridrato, per qualunque via di somministrazione, tranne in speciali condizioni cliniche. Nel dolore post-operatorio possono essere somministrati, con buona tollerabilità, fino a 600 mg al giorno e dosaggi anche superiori nel dolore oncologico.

**Pazienti anziani:** Nelle persone anziane (oltre 75 anni) l'eliminazione del tramadolo può essere ritardata. Se questo è il suo caso, il medico le potrà consigliare di allungare l'intervallo di tempo tra una dose e l'altra.

#### **Pazienti con grave insufficienza epatica o renale/dialisi**

I pazienti con grave insufficienza renale e/o epatica non devono assumere Unitramarim. In caso di insufficienza lieve o moderata, il medico le può consigliare di allungare l'intervallo tra una dose e l'altra.

Le compresse a rilascio prolungato non sono raccomandabili in queste condizioni.

## SOVRADOSAGGIO

In caso di sovradosaggio, i sintomi sono simili a quelli degli analgesici ad azione centrale

(oppiacei) e comprendono: sedazione, miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni, depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

**Terapia:** valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzionalità cardiaca e respiratoria a seconda della sintomatologia. Effettuare lo svuotamento gastrico provocando il vomito (se il paziente è cosciente) o mediante lavanda gastrica. In caso di depressione respiratoria l'antidoto è il naloxone. Si suggerisce di somministrare piccole dosi per via endovenosa (es. da 0,4 a 2 mg) da ripetere dopo 2-3 minuti qualora non si manifesti alcun effetto; nel bambino è suggerita la dose iniziale di 0,01 mg/kg. Deve essere tenuto presente che il naloxone antagonizza alcuni sintomi da sovradosaggio ma non tutti, ed aumenta il rischio di convulsioni. Il diazepam è indicato per antagonizzare le convulsioni (per via intramuscolare o endovenosa alle dosi previste). L'emodialisi e l'emofiltrazione da sole non sono raccomandate. È indicato ogni altro intervento di supporto alla funzionalità cardiaca e respiratoria.

### **EFFETTI INDESIDERATI**

Come per gli altri analgesici della stessa classe, è stata segnalata, per quanto raramente, la comparsa di sudorazione, vertigini, nausea, vomito, secchezza della mucosa orale, sonnolenza, stanchezza, obnubilamento, ipotensione, collasso cardiovascolare, palpitazioni, tachicardia, bradicardia, stitichezza, cefalea, dispepsia, diarrea, ritenzione urinaria e nella donna sintomi menopausali.

In una percentuale di pazienti, compresa tra il 7 ed il 14% (la percentuale più elevata si riferisce a pazienti che avevano assunto il farmaco per periodi fino a 90 giorni), si sono verificati sintomi di stimolazione del sistema nervoso centrale che comprendevano: ansia, nervosismo, agitazione, tremore, rigidità muscolare, euforia, disturbi dell'emotività ed allucinazioni, modificazioni della capacità cognitiva.

Sono stati riportati casi di convulsioni (vedi precauzioni per l'uso).

E' stato segnalato anche un peggioramento dell'asma, anche se una relazione di causalità con tramadolo non è stata stabilita.

E' stata riportata anche depressione respiratoria, che può manifestarsi qualora vengano superate considerevolmente le dosi raccomandate e vengano somministrati contemporaneamente farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.

Potrebbe instaurarsi dipendenza: i sintomi della reazione di astinenza sono simili a quelli che compaiono nella sindrome d'astinenza da oppioidi: agitazione, ansietà, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremori e sintomi gastrointestinali.

Sono state riportate reazioni anafilattoidi gravi (meno dell'1% dei pazienti), raramente fatali, in pazienti in terapia con tramadolo. Queste reazioni spesso avvengono in seguito alla prima somministrazione. Sono state descritte anche: prurito, brividi, broncospasmo ed angioedema, orticaria, tachicardia, ipotensione ortostatica, rialzo pressorio, bradicardia, vampate, sincope e shock. Pazienti con anamnesi di reazioni anafilattoidi alla codeina o ad altri oppiacei potrebbero essere maggiormente a rischio, per cui non dovrebbero essere trattati con il tramadolo.

In una percentuale di pazienti inferiore all'1% anche se non è stato completamente chiarito se tali reazioni siano da attribuire al farmaco, si sono verificati anche i seguenti effetti indesiderati:

Apparato cardiovascolare: anomalie dell'ECG, ipertensione, ischemia del miocardio.

Apparato respiratorio: dispnea.

Cute ed annessi: orticaria, bolle, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica.

Apparato gastrointestinale: sanguinamento gastrointestinale, epatite, stomatite.

Organi di senso: disgeusia (alterazione del gusto), cataratta, sordità, tinnito.

Sistema emopoietico: discrasie ematiche.

Test di laboratorio: aumento dei livelli di creatinina e degli enzimi epatici, diminuzione dell'emoglobina, proteinuria.

**In caso di comparsa di effetti indesiderati, anche non segnalati in questo foglio illustrativo, avvertire il medico.**

Le supposte non devono essere conservate a temperatura superiore a 30°C.

**TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Attenzione: non somministrare il prodotto oltre la data di scadenza indicata sulla confezione.

Data dell'ultima revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

Novembre 2012