

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO/ SCHEDE TECNICHE PER L'INFORMAZIONE SCIENTIFICA

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONI QUALITATIVE E QUANTITATIVE

UNITRAMARIM Capsule Una capsula contiene:

Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 50,0

UNITRAMARIM Gocce orali Un flacone da 10 ml contiene:

Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 1000,0

UNITRAMARIM Soluzione iniettabile Una fiala contiene:

Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 100,0

3. FORME FARMACEUTICHE:

Capsule rigide; gocce orali soluzione; soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. 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.

4.2. Posologia e modo di somministrazione:

ADULTI E RAGAZZI DI 12 ANNI OD OLTRE

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

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.

4.3. Controindicazioni:

Ipersensibilità verso i componenti del prodotto o verso altri oppioidi. Gravidanza, allattamento. E' anche controindicato nell'intossicazione acuta da alcol, ipnotici, analgesici, 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.

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso:

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.

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

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 di tramadolo 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.

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. Cautela va usata anche in caso di shock, di disturbi della coscienza di origine incerta, disturbi del centro respiratorio o della funzionalità respiratoria.

Unitramarim può mascherare i sintomi clinici dell'addome acuto.

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

In uno studio, l'impiego di tramadolo in corso di anestesia generale indotta da enflurano ed ossido di azoto è stato associato ad un aumentato numero di pazienti con ricordo di particolari intraoperatori. In attesa di ulteriori informazioni, l'impiego di tramadolo nelle fasi superficiali di anestesia generale dovrebbe essere evitato.

Per le forme iniettabili, sussistendo il rischio di ipotensione, depressione respiratoria e shock anafilattoide, la prima somministrazione di UNITRAMARIM dovrebbe essere effettuata sotto stretto controllo medico.

Evitare una somministrazione endovenosa rapida, in quanto questa si associa ad una aumentata incidenza di effetti indesiderati

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 dose 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 (trauma cranico, disordini metabolici, astinenza da alcol e da farmaci, infezioni del SNC).

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 paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Agenzia Italiana del Farmaco

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

La somministrazione concomitante di UNITRAMARIM con un ansiolitico può avere un effetto favorevole sulla sensibilità al dolore.

La somministrazione contemporanea di UNITRAMARIM con farmaci depressivi 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 a 800 mg/die può interferire con il metabolismo del tramadolo a livello dei microsomi epatici 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 amitriptillina, 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 (brupenorfina, 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-HT₃ 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.

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante.

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- clono spontaneo
- clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- tremore ed iperreflessia
- ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare, La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

La somministrazione di tramadolo può aumentare il rischio di convulsioni e di sindrome serotoninica 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 (vedere paragrafo. "4.4: Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'uso").

4.6. Gravidanza e allattamento:

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 dovrebbe 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.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari:

Il prodotto, anche alle dosi indicate, può modificare la capacità di reazione e quindi diminuire l'attitudine a guidare un veicolo o alla manovra di macchine. Il fenomeno può essere facilitato dall'associazione con alcoolici o con antistaminici.

4.8. Effetti indesiderati:

Come per gli altri analgesici della stessa classe, è stata segnalata, per quanto raramente, la comparsa di sudorazione, vertigini, nausea, vomito, dispepsia, diarrea, stitichezza, secchezza della mucosa orale, stanchezza, sonnolenza, obnubilamento, ipotensione, collasso cardiovascolare, palpitazioni, tachicardia, bradicardia, cefalea, 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, stato di agitazione, tremore, rigidità muscolare, euforia, disturbi dell'emotività ed allucinazioni, modificazioni della capacità cognitiva. Sono stati riportati casi di convulsioni (cfr. par. 4.4: Speciali avvertenze e Precauzioni per l'uso).

E' stato segnalato anche un peggioramento dell'asma, anche se la 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 stati 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% e con nesso di causalità non completamente chiarito 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, cataratta, sordità, tinnito.

Sistema emopoietico: discrasie ematiche.

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

4.9. Sovradosaggio:

In caso di sovradosaggio, i sintomi sono simili a quelli degli altri 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.

Trattamento: valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzionalità cardiaca e respiratoria a secondo 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 (la somministrazione di naloxone non influenza la letalità di una overdose nel topo). 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. E' indicato ogni altro intervento di supporto alla funzionalità cardiaca e respiratoria.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE:

Categoria terapeutica: analgesici oppioidi ATC: N02AX02 TRAMADOL HCl

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Il tramadolo è un analgesico di tipo centrale efficace nel trattamento degli stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità. La sua azione analgesica si esplica secondo un duplice meccanismo d'azione: - quello primario basato sull'interazione selettiva con i recettori μ specifici del sistema di percezione del dolore, in contrapposizione ad una affinità molto debole e priva di significato farmacodinamico verso gli altri recettori degli oppiacei; - il secondo meccanismo, addizionale e sinergico è conseguente all'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello cerebrale sinaptico. Questo profilo farmacologico spiega l'assenza di euforia durante il trattamento con tramadolo. A differenza di quanto avviene con la morfina gli effetti depressivi di tramadolo sulla funzione respiratoria sono scarsamente rilevabili alle dosi terapeutiche, inoltre il tramadolo influenza i parametri cardiovascolari e la motilità gastro intestinale in misura non rilevante dal punto di vista clinico. Il tramadolo infine non determina né nell'animale né nell'uomo la comparsa di tolleranza all'effetto analgesico e pertanto non è necessario aumentare le dosi del farmaco per mantenere nel tempo l'attività terapeutica conseguita.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Tramadolo viene prontamente assorbito; dopo singola somministrazione orale, il picco plasmatico viene raggiunto entro 2 ore, con biodisponibilità compresa fra il 68% e il 72% secondo la forma farmaceutica utilizzata (capsule, gocce, compresse). Dopo somministrazione ripetuta, la biodisponibilità tende ad aumentare. Per via rettale, il picco plasmatico viene conseguito più lentamente (circa 3 ore) con biodisponibilità del 78%; per via i.m., l'assorbimento è pressoché totale, con biodisponibilità del 99,8%. Il cibo non influenza significativamente l'assorbimento del farmaco.

Il legame farmaco-proteico è modesto (20%). Il tramadolo viene metabolizzato a livello epatico, mediante demetilazione e successiva coniugazione con acido glucuronico; l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale, con tempo di emivita di circa 5-7 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

DL₅₀ p.o.: topo (M + F) 430 mg/kg; ratto (M + F) 225 mg/kg. DL₅₀ s.c.: topo 237 mg/kg; ratto 281 mg/kg. DL₅₀ i.m.: cane 50 < DL₅₀ < 100 mg/kg; coniglio 100 mg/kg; DL₅₀ i.v.: topo 67 mg/kg, cane 50 mg/kg; DL₅₀ rettale: ratto 612 mg/kg, coniglio > 160 mg/kg. Dopo somministrazioni ripetute (in varie specie e fino a 30 mesi) il tramadolo non ha determinato, ai livelli di dose testati, segni di tossicità sistemica, né ha modificato parametri di laboratorio; nessuna alterazione macro-microscopica è stata rilevata all'esame autoptico. Tramadolo si è dimostrato privo di effetti genotossici, embriofetotossici e non ha alterato la capacità riproduttiva.

Studi negli animali da esperimento hanno dimostrato un aumento della mortalità con la somministrazione contemporanea di tramadolo ed inibitori della monoamminossidasi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

UNITRAMARIM Capsule Una capsula contiene:

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:

saccarosio

polisorbato 20

potassio sorbato

sodio saccharinato

essenza menta

anetolo

acqua purificata

UNITRAMARIM Soluzione iniettabile Una fiala contiene:

sodio acetato triidrato

acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità: UNITRAMARIM soluzione iniettabile non deve essere miscelato con le seguenti soluzioni iniettabili: diclofenac, piroxicam, indometacina, fenilbutazone, diazepam, flunitrazepam, nitroglicerina.

6.3. Validità:

UNITRAMARIM Capsule.

5 anni

UNITRAMARIM Gocce orali.

5 anni

UNITRAMARIM Soluzione iniettabile.

5 anni

Dalla data di fabbricazione se conservati correttamente a confezionamento integro.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione: Nessuna

6.5. Natura e contenuto del contenitore e prezzo:

UNITRAMARIM Capsule. - Astuccio da 20 capsule da 50 mg in blister di PVC/Alluminio
€=

UNITRAMARIM Gocce orali. - Astuccio con flacone (di vetro ambrato con contagocce in
politene e tappo con chiusura di sicurezza) 10 ml soluzione al 10% - €=

UNITRAMARIM Soluzione iniettabile. - Astuccio con 5 fiale (in vetro neutro incolore tipo I)

100 mg/2 ml - €=

6.6. Istruzioni per l'uso

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Viale Amelia, 70 - 00181 ROMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UNITRAMARIM Capsule. - AIC N. 032102016

UNITRAMARIM Gocce orali. - AIC N. 032102030

UNITRAMARIM Soluzione iniettabile. - AIC N. 032102042

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

UNITRAMARIM Capsule.

Data di prima autorizzazione: 16 novembre 1998

UNITRAMARIM Gocce orali.

Data di prima autorizzazione: 16 novembre 1998

UNITRAMARIM Soluzione iniettabile

Data di prima autorizzazione: 16 novembre 1998

10. TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 9 OTTOBRE 1990. N. 309

//

11. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta.

12. DATA (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO/ SCHEMA TECNICA PER L'INFORMAZIONE SCIENTIFICA

1. **DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE**
UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato

2. **COMPOSIZIONI QUALITATIVE E QUANTITATIVE**
UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

Principio attivo:

tramadolo cloridrato mg 100,0

3. **FORMA FARMACEUTICA:**
20 Compresse.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1. 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.

4.2. Posologia e modo di somministrazione:

ADULTI E RAGAZZI DI 12 ANNI OD OLTRE

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

UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato.

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

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

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

4.3. Controindicazioni:

Ipersensibilità verso i componenti del prodotto o verso altri oppioidi. Gravidanza, allattamento. E' anche controindicato nell'intossicazione acuta da alcol, ipnotici, analgesici, 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.

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso:

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.

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

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 di tramadolo 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.

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. Cautela va usata anche in caso di shock, di disturbi della coscienza di origine incerta, disturbi del centro respiratorio o della funzionalità respiratoria.

Unitramarim può mascherare i sintomi clinici dell'addome acuto.

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

In uno studio, l'impiego di tramadolo in corso di anestesia generale indotta da enflurano ed ossido di azoto è stato associato ad un aumentato numero di pazienti con ricordo di particolari intraoperatori. In attesa di ulteriori informazioni, l'impiego di tramadolo nelle fasi superficiali di anestesia generale dovrebbe essere evitato.

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 dose 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 (trauma cranico, disordini metabolici, astinenza da alcol e da farmaci, infezioni del SNC).

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 paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

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 a 800 mg/die può interferire con il metabolismo del tramadolo a livello dei microsomi epatici 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 amitriptillina, 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 (brupenorfina, 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-HT₃ 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.

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante.

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- clono spontaneo
- clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- tremore ed iperreflessia
- ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare, La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

La somministrazione di tramadolo 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 (vedere paragrafo. "4.4: Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'uso").

4.6. Gravidanza e allattamento:

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 dovrebbe 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.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari:

Il prodotto, anche alle dosi indicate, può modificare la capacità di reazione e quindi diminuire l'attitudine a guidare un veicolo o alla manovra di macchine. Il fenomeno può essere facilitato dall'associazione con alcoolici o con antistaminici.

4.8. Effetti indesiderati:

Come per gli altri analgesici della stessa classe, è stata segnalata, per quanto raramente, la comparsa di sudorazione, vertigini, nausea, vomito, dispepsia, diarrea, stitichezza, secchezza della mucosa orale, stanchezza, sonnolenza, obnubilamento, ipotensione, collasso cardiovascolare, palpitazioni, tachicardia, bradicardia, cefalea, 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, stato di agitazione, tremore, rigidità muscolare, euforia, disturbi dell'emotività ed allucinazioni, modificazioni della capacità cognitiva. Sono stati riportati casi di convulsioni (cfr. par. 4.4: Speciali avvertenze e Precauzioni per l'uso).

E' stato segnalato anche un peggioramento dell'asma, anche se la 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 stati 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% e con nesso di causalità non completamente chiarito 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, cataratta, sordità, tinnito.

Sistema emopoietico: discrasie ematiche.

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

4.9. Sovradosaggio:

In caso di sovradosaggio, i sintomi sono simili a quelli degli altri 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.

Trattamento: valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzionalità cardiaca e respiratoria a secondo 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 (la somministrazione di naloxone non influenza la letalità di una overdose nel topo). 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. E' indicato ogni altro intervento di supporto alla funzionalità cardiaca e respiratoria.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE:

Categoria terapeutica: analgesici oppioidi ATC: N02AX02 TRAMADOL HCl

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Il tramadolo è un analgesico di tipo centrale efficace nel trattamento degli stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità. La sua azione analgesica si esplica secondo un duplice meccanismo d'azione: - quello primario basato sull'interazione selettiva con i recettori mu specifici del sistema di percezione del dolore, in contrapposizione ad una affinità molto debole e priva di significato farmacodinamico verso gli altri recettori degli oppiacei; - il secondo meccanismo, addizionale e sinergico è conseguente all'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello cerebrale sinaptico. Questo profilo farmacologico spiega l'assenza di euforia durante il trattamento con tramadolo. A differenza di quanto avviene con la morfina gli effetti depressivi di tramadolo sulla funzione respiratoria sono scarsamente rilevabili alle dosi terapeutiche, inoltre il tramadolo influenza i parametri cardiovascolari e la motilità gastro intestinale in misura non rilevante dal punto di vista clinico. Il tramadolo infine non determina né nell'animale né nell'uomo la comparsa di tolleranza all'effetto analgesico e pertanto non è necessario aumentare le dosi del farmaco per mantenere nel tempo l'attività terapeutica conseguita.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Tramadolo viene prontamente assorbito; dopo singola somministrazione orale, il picco plasmatico viene raggiunto entro 2 ore, con biodisponibilità compresa fra il 68% e il 72% secondo la forma farmaceutica utilizzata (capsule, gocce, compresse). Dopo somministrazione ripetuta, la biodisponibilità tende ad aumentare. Per via rettale, il picco plasmatico viene conseguito più lentamente (circa 3 ore) con biodisponibilità del 78%; per via i.m., l'assorbimento è pressoché totale, con biodisponibilità del 99,8%. Il cibo non influenza significativamente l'assorbimento del farmaco.

Il legame farmaco-proteico è modesto (20%). Il tramadolo viene metabolizzato a livello epatico, mediante demetilazione e successiva coniugazione con acido glucuronico; l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale, con tempo di emivita di circa 5-7 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione.

Le compresse a rilascio prolungato rilasciano il principio attivo (in %) secondo la seguente cinetica (dissolution test in vitro):

dopo 60 min 20-40% del contenuto teorico dichiarato (c.t.d.)

dopo 4 h 60-80% del c.t.d.; dopo 8 h >80% del c.t.d.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

DL₅₀ p.o.: topo (M + F) 430 mg/kg; ratto (M + F) 225 mg/kg. DL₅₀ s.c.: topo 237 mg/kg; ratto 281 mg/kg. DL₅₀ i.m.: cane 50 < DL₅₀ < 100 mg/kg; coniglio 100 mg/kg; DL₅₀ i.v.: topo 67 mg/kg, cane 50 mg/kg; DL₅₀ rettale: ratto 612 mg/kg, coniglio > 160 mg/kg. Dopo somministrazioni ripetute (in varie specie e fino a 30 mesi) il tramadolo non ha determinato, ai livelli di dose testati, segni di tossicità sistemica, né ha modificato parametri di laboratorio; nessuna alterazione macro-microscopica è stata rilevata all'esame autoptico. Tramadolo si è dimostrato privo di effetti genotossici, embriofetotossici e non ha alterato la capacità riproduttiva.

Studi negli animali da esperimento hanno dimostrato un aumento della mortalità con la somministrazione contemporanea di tramadolo ed inibitori della monoaminossidasi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

Lattosio monoidrato, idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa

microcristallina, silice colloidale idratata, magnesio stearato; *rivestimento:*

idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 6000, propilenglicole, talco, titanio diossido

6.2. Incompatibilità: non note.

6.3. Validità:

UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato

3 anni

dalla data di fabbricazione se conservati correttamente a confezionamento integro.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione: nessuna.

6.5. Natura e contenuto del contenitore e prezzo:

UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato - Astuccio da 20 compresse in blister di PVC/Alluminio €=

6.6. Istruzioni per l'uso

nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato - AIC N. 032102055.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

UNITRAMARIM 100 mg compresse a rilascio prolungato

Data di prima autorizzazione: 19 marzo 2001

10. TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 9 OTTOBRE 1990. N. 309

//

11. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta.

12. DATA (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012