

1. NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

Tramadol ANGENERICO 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Tramadol ANGENERICO contiene 50 mg de tramadol. hidrocloreuro.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de gelatina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

4.2 Posología y forma de administración

Tramadol ANGENERICO se administrará por vía oral, con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la posología de tramadol en adultos y niños mayores de 12 años debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la respuesta individual de cada paciente.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

Normalmente, la dosis inicial de Tramadol ANGENERICO es de 50-100 mg (1 ó 2 cápsulas) seguida de 50 ó 100 mg cada 6-8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 cápsulas).

Tramadol ANGENERICO no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol ANGENERICO, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Pacientes con la función renal alterada y/o enfermedad hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática graves, no está recomendada la administración de Tramadol ANGENERICO. En insuficiencias moderadas deberá considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.

Administración a pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática que esté clínicamente manifiesta. En pacientes de edad más avanzada (>75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación después de la administración oral. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a tramadol o a alguno de sus excipientes.
- En intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o psicotrópicos.
- En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Epilepsia no controlada.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.)
- Insuficiencia hepática grave.

Tramadol ANGENERICO no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol ANGENERICO puede administrarse, únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opiáceos, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución. Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo como antipsicóticos, antidepresivos, analgésicos de acción central o anestésicos (ver sección 4.5.). Tramadol ANGENERICO sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos.

Tramadol ANGENERICO debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal (con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min), o trastornos hepáticos y se deberá aumentar los intervalos entre dosis a 12 horas.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Tramadol ANGENERICO sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Se recomienda siempre que sea posible ajustar la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima recomendada con el fin de evitar la aparición de reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, somnolencia y sedación.

Tramadol ANGENERICO debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Tramadol ANGENERICO debe administrarse con precaución en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6) tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniazida y de ketoconazol y eritromicina, ya que pueden potenciar la toxicidad del mismo al aumentar su concentración plasmática (Ver sección 4.5.).

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opiáceos. Aunque es un agonista opiáceo, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia morfinico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol ANGENERICO no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

La administración simultánea de Tramadol ANGENERICO con sustancias depresoras centrales, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Los medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6) tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniazida y ketoconazol y eritromicina, deben ser evitados en pacientes que estén en tratamiento simultáneo con Tramadol ANGENERICO, ya que pueden potenciar la toxicidad al aumentar su concentración plasmática.

La cimetidina es un inhibidor del citocromo P-450, con lo que podría aumentar los niveles séricos de tramadol y prolongar su eliminación. Aunque no son de esperar interacciones de relevancia clínica entre tramadol y cimetidina, se deberá tener precaución si se administran simultáneamente. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

No es aconsejable combinar la administración de tramadol con una mezcla de agonistas/antagonistas (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en tales circunstancias.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de antidepresivos tricíclicos, de antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Se han comunicado casos aislados de síndrome serotoninérgico con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El síndrome serotoninérgico se puede manifestar con síntomas tales como confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hipereflexia, mioclonía y diarrea. La retirada del agente serotoninérgico produce una rápida mejoría.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos ya que se han comunicado casos de aumento del INR (*International Normalized Ratio*) y equimosis.

4.6 Embarazo y lactancia

Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, Tramadol ANGNERICO no debe ser utilizado en mujeres embarazadas. Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que, en general, no tienen relevancia clínica. Se recomienda no administrar Tramadol ANGNERICO durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tramadol ANGNERICO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que puede causar somnolencia y este efecto puede ser potenciado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si resultan afectados.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido clasificadas en apartados de frecuencias utilizando el siguiente convenio:

Frecuencias:

Muy frecuentes (=1/10)

Frecuentes (=1/100, <1/10)

Poco frecuentes (=1/1000, <1/100)

Raras (=1/10000, <1/1000)

Muy raras (<1/10000), incluidos casos aislados

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y vértigos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

- ***Trastornos psiquiátricos:***

Raros: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño y pesadillas.

Alteraciones de humor (euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia.

- ***Trastornos del sistema nervioso:***

Muy frecuentes: vértigos.

Frecuentes: cefaleas y confusión.

Raros: alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes.

Se han comunicado convulsiones epileptiformes, tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4. y 4.5.).

- ***Trastornos oculares:***

Raros: visión borrosa.

- ***Trastornos cardiovasculares:***

Poco frecuentes: taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular.

Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raros: bradicardia, aumento de la presión arterial.

- ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:***

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma.

- ***Trastornos gastrointestinales:***

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.

Poco frecuentes: irritación gastrointestinal.

- ***Trastornos hepato biliares:***

Muy raros: En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

- ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:***

Frecuentes: sudoración.

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.e. prurito, erupción cutánea, urticaria).

- ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:***

Raros: debilidad motora.

- ***Trastornos renales y urinarios:***

Raros: dificultad en la micción y retención urinaria.

- ***Trastornos generales:***

Raros: reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncospasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxia, agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Fundamentalmente es de esperar en las intoxicaciones con tramadol un cuadro sintomatológico similar al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación del conocimiento hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

Tratamiento

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. Se procederá a la evacuación gástrica mediante la inducción del vómito (paciente consciente) o al lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona ha demostrado carecer de efecto sobre las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam i.v.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico.

Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: Analgésicos: Otros opioides (ATC: N02AX02)

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opiáceos μ , δ , κ , σ , con mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio.

Tampoco afecta la motilidad gastrointestinal.

Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 -1/6 la de morfina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg está comprendida entre 70-90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50-100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

Distribución

La vida media de la fase de distribución presenta un $t_{1/2}$ de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_d \beta = 203 \pm 40$ l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 μ g/ml). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

Metabolismo

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2}$ (voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 Y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Hasta el momento, no se han comunicado interacciones clínicas relevantes.

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada.

En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es 13,3 \pm 4,9 h (tramadol) y 18,5 \pm 9,4 h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min) los valores fueron 11 \pm 3,2 h y 16,9 \pm 3 h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2}$ es aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico.

La relación entre concentraciones sericas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración serica de 100-300 ng/ml.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol, durante 6-26 semanas a ratas y perros así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente

superiores a la dosis terapéutica, se presentaron síntomas nerviosos centrales: agitación, salivación, convulsiones y reducción de la ganancia de peso. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

En ratas, dosis de tramadol desde 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y apertura retrasada de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos no estuvo afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa reducida de embarazo. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores.

En algunos de los ensayos in-vitro se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos in-vivo no demuestran tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno de clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

6. DATOS FARMACEÚTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tramadol ANGENERICO 50 mg cápsulas duras contiene: carboximetilalmidón sódico de patata (Tipo A), estearato magnésico, hidrogenofosfato cálcico, dihidrato.

Cuerpo: Dióxido de titanio (E171), Óxido ferrico amarillo (E 172), gelatina.

Cabeza: (E171), Óxido férrico amarillo (E 172), gelatina, indigotina (E 132).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura $\leq 25^{\circ}\text{C}$

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La naturaleza del envase es: PP/AL o PVC/Al

Cada envase contiene 20 y 60 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lab. ANGENERICO, S.L.

C. Osi, 7

08034 Barcelona

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

--

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

--

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

--