

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol STADA 100 mg solución inyectable.EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa: hidrocloreuro de tramadol.

Una ampolla de 2 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de tramadol

Excipientes: una ampolla de 2 ml contiene 1,4 mg ($6,10 \cdot 10^{-2}$ mmoles) de sodio (ver sección 4.4)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable para uso en inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o para infusión intravenosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la susceptibilidad individual de cada paciente.

Salvo que se prescriba de otro modo, Tramadol STADA, debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 6-8 horas.

Como norma general, debería seleccionarse la menor dosis con eficacia analgésica. No deberían excederse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Posología en niños:

Los estudios actualmente disponibles avalan que Tramadol STADA solución inyectable puede utilizarse en niños a una dosis unitaria de 1-1,5 mg/kg de peso. Se debe seleccionar la dosis menor analgésicamente eficaz. No se deben exceder dosis diarias de 8 mg de sustancia activa por Kg de peso corporal o 400 mg de sustancia activa (la opción que sea menor).

Pacientes geriátricos:

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

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática graves, no está recomendada la administración de Tramadol STADA. En pacientes con insuficiencia renal y /o hepática, la eliminación de tramadol está retrasada. En éstos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Método de administración:

Tramadol STADA debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Duración de la administración:

Tramadol STADA 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 STADA, 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.

4.3 Contraindicaciones

Tramadol STADA no debe administrarse:

- a pacientes con hipersensibilidad a tramadol o a cualquiera de los excipientes (ver apartado 6.1),
- en intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides, o psicótropos,
- en pacientes que estén recibiendo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver apartado 4.5),
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento,
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol STADA puede administrarse, únicamente con especial precaución en: pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneal, shock, alteración del nivel de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria y pacientes con aumento de la presión intracraneal.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver apartado 4.5), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver apartado 4.9), ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

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 (ver sección 4.5).

Tramadol STADA sólo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles de sufrir ataques, si los beneficios superan los riesgos.

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 STADA 100 mg inyectable sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia morfínico.

Tramadol STADA 100 mg inyectable 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 2 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol STADA no debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver apartado 4.3).

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol STADA 100 mg inyectable.

La administración simultánea de Tramadol STADA con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver apartado 4.8).

Tras la administración simultánea o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). 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 agonistas/antagonistas mixtos (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, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Se han notificado casos aislados de síndrome serotoninérgico coincidiendo con la administración de tramadol en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o con inhibidores de la MAO. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonía y diarrea. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.

Otros medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzima CYP34A) tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción (ver apartado 4.8).

En un número limitado de estudios, la administración pre- o postoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

4.6 Embarazo y lactancia

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, Tramadol STADA no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina.

En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar Tramadol STADA 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

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Tramadol STADA, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, ocurridas en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$, $<1/100$

Raras: $\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$

Muy raras: $<1/10\ 000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuentes: relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras : bradicardia, aumento de la presión arterial.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes : cefaleas y somnolencia.

Raras : alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación y síncope.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central (ver apartado 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria.

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).

Frecuencia no conocida: Alteraciones del habla.

Trastornos psiquiátricos:

Raras: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento. Incluyen alteraciones de humor (generalmente euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminución, a veces aumentos), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originar dependencia.

Trastornos oculares:

Raras : visión borrosa.

Frecuencia no conocida: midriasis.

Trastornos respiratorios:

Raras: disnea.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, si bien no se estableció una relación causal.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes : náuseas.

Frecuentes : vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.

Poco frecuentes : arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez), diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes : sudoración.

Poco frecuentes : reacciones cutáneas (por ejemplo: prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos músculo-esqueléticos:

Raras : debilidad motora.

Trastornos hepatobiliares:

En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

Trastornos renales y urinarios:

Raras: alteraciones de la micción (dificultad en la micción, disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes : fatiga.

Raras : reacciones alérgicas (por ejemplo: disnea, broncospasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxia; Pueden presentarse síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En principio, es de esperar en las intoxicaciones con tramadol síntomas similares al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

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. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En

experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam i.v.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por Tramadol STADA.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: otros opioides; código ATC: N02AX02.

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ y κ 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 tienen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 - 1/6 de la de morfina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción.

Después de la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y completamente: se alcanza el pico de concentración sérica (C_{max}) después de 45 min, y la biodisponibilidad es de casi el 100%

Distribución

Tras la administración intravenosa, la disminución de las concentraciones plasmáticas se realiza de acuerdo a una fase inicial de distribución breve seguida de una fase de eliminación más lenta hacia los tejidos pertenecientes al compartimento periférico. Una hora después de la inyección de 100 mg de tramadol, las concentraciones séricas se sitúan entre 400-500 ng/ml. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{\delta\beta}=203\pm 40$ l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20%.

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 $t_{1/2B}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o 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 es del 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 < 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 $t_{1/2B}$ 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 séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre 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 hidrocloreuro 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 a partir de 15 mg/Kg. de peso) y un incremento de tumores pulmonares (significativo pero no dosis dependiente) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato sódico y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

Se ha visto que Tramadol STADA es incompatible (inmiscible) con soluciones inyectables de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, piroxicam, salicilatos, flunitrazepam, midazolam y trinitrato glicerilo.

6.3 Periodo de validez

5 años.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tramadol STADA se presenta en envases con 5 y 100 ampollas de vidrio conteniendo 100 mg/ampolla de 2 ml.

6.6 Instrucciones de uso

No se requieren instrucciones especiales.

Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y 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

LABORATORIO STADA S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tramadol STADA 100 mg solución inyectable EFG

Nº Registro: 59.218

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN
Septiembre 1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO
Mayo de 2010
