FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol STADA 100 mg/ml gotas orales en solución EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa: hidrocloreuro de tramadol

1 ml de la solución oral (40 gotas u 8 pulsaciones) contiene 100 mg de hidrocloreuro de tramadol

Excipientes: 1 ml de la solución oral contiene 200 mg de sacarosa y 1 mg de hidroxistearato de macroglicol (ver sección 4.4)

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Para uso por vía oral: gotas orales en solución. Solución clara, ligeramente viscosa de incolora a amarillenta.

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:

Normalmente, la dosis inicial de Tramadol STADA es de 50-100 mg (20-40 gotas) seguida de 50 ó 100 mg cada 6-8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (160 gotas).

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.

Pacientes geriátricos:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes ancianos (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 después de la administración oral. 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 gotas orales solución se administrará por vía oral, independientemente de las comidas. Las gotas deben tomarse con un poco de líquido (por ejemplo un vaso de agua) o bien disueltas en una cucharadita o un terrón de azúcar, con o sin comidas.

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

Adolonta 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol STADA puede administrarse, únicamente con especial precaución en: pacientes dependientes de los opioides, 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 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 sección 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 a 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 sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

Tramadol STADA 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar éste medicamento. Si se utiliza de forma crónica (p.e. durante dos semanas o más) puede producir caries

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene hidroxistearato de macroglicerol.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol STADA no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con de la MAO en los últimos 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.

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 sección 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.

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, las cuales se presentan 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: 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: mareos.

Frecuentes: cefaleas y somnolencia.

Raras: alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones involuntarias de los músculos, coordinación anormal y síncope.

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas y se administran de forma concomitante otros depresores centrales (ver sección 4.5), puede aparecer 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. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios de humor (en general 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 oculares:

Raras: visión borrosa.

Frecuencia no conocida: midriasis

Trastornos respiratorios:

Raras: disnea.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca y vómitos.

Poco frecuentes: arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: sudoración.

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

Trastornos músculo-esqueléticos:

Raras: debilidad motora.

Trastornos hepatobiliares:

En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga.

Raras: reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncospasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia; síndrome de abstinencia, aparecen síntomas similares a los que se dan tras la retirada de opioides, éstos pueden ser: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la administración discontinua de 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, vómito, 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, 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 ningún 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

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 $\frac{1}{2}$ de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{\delta\delta}=203\pm 40$ 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 $t_{1/2\alpha}$ (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 $t_{1/2\beta}$ 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 mg/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

Contiene sacarosa, sorbato potásico, glicerol, ciclamato sódico, propilenglicol, hidroxistearato de macroglicerol, sacarina sódica, esencia de menta, sabor a anís y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 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 100 mg/ml gotas orales se presenta en envases de cristal conteniendo 10 y 30 ml de solución.

Envase clínico conteniendo 20 envases de 30 ml.

Puede que no todas las presentaciones estén comercializadas.

6.6 Instrucciones de uso

Antes de usar la bomba dosificadora de Tramadol STADA por primera vez, púlsela varias veces hasta que la solución aparezca.

Sostenga el recipiente (cuchara, vaso, etc.) bajo el orificio de la bomba dosificadora y manipúlela de acuerdo a las instrucciones de dosificación (1 pulsación = 0,125 ml de solución oral = 12,5 mg de sustancia activa).

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

NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tramadol STADA 100 mg/ml gotas orales en solución, EFG
Nº de registro: 61.738

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

Enero 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2010