

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol retard STADA 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Tramadol retard STADA 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Tramadol retard STADA 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 100 mg de hidrocloreto de Tramadol. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de hidrocloreto de Tramadol. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de hidrocloreto de Tramadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Tramadol retard STADA 100 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos blanquecinos, redondos y biconvexos.

Tramadol retard STADA 150 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos blanquecinos con forma de cápsula.

Tramadol retard STADA 200 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos blanquecinos con forma de cápsula..

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia..

A menos que se indique otra cosa, este medicamento debe administrarse como se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):

Normalmente, la dosis inicial es de 50-100 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente ,deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg de hidrocloreto de tramadol dos veces al día.

No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de principio activo, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

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

Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años de edad) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente significativas. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, debe alargarse el intervalo posológico según las necesidades individuales de cada paciente..

Insuficiencia renal/Diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes deberá valorarse cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación según las necesidades de cada paciente. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de este medicamento.

Forma de administración:

Los comprimidos se tomarán enteros, no fraccionados ni masticados, con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

Tramadol Retard STADA no debe administrarse:

- a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días (Véase sección 4.5),
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento
- como tratamiento del síndrome de abstinencia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol únicamente puede ser administrado con especial precaución en pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, reducción del nivel de consciencia de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes sensibles a los opioides, tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

Se deberá tener especial cuidado a la hora de tratar a los pacientes con depresión respiratoria, o si se les está administrando simultáneamente algún medicamento depresor del SNC (ver sección 4.5), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas (ver sección 4.9) ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones..

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (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). Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar convulsiones sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo imponen.

Trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO), como tramadol. El uso repetido de tramadol puede provocar un trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de tramadol puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

Insuficiencia suprarrenal

En ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Metabolismo del CYP2D6

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

| Población | Prevalencia % |
|-------------------|----------------------|
| Africana/etíope | 29 % |
| Afroamericana | 3,4 % a 6,5 % |
| Asiática | 1,2 % a 2 % |
| Caucásica | 3,6 % a 6,5 % |
| Griega | 6,0 % |
| Húngara | 1,9 % |
| Europea del norte | 1 % a 2 % |

Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de tramadol/paracetamol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, el uso concomitante con medicamentos sedantes debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus entorno para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol retard STADA no se debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3).

Se han observado interacciones potencialmente mortales y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes que habían recibido inhibidores 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 retard STADA.

La administración simultánea de Tramadol retard STADA con sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración simultánea o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son de esperar interacciones de relevancia clínica. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

No es aconsejable la combinación de agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol ya que el efecto analgésico de un agonista puro como el tramadol podría reducirse teóricamente en tales circunstancias.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos en algunos pacientes de un aumento del INR (cociente internacional normalizado) con hemorragia importante y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción (ver sección 4.8).

En un número limitado de estudios la aplicación pre o posquirúrgica del antiemético ondansetrón antagonista de 5-HT₃, aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posquirúrgico.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiazepinas o medicamentos relacionados y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma y muerte debido a que se potencia el efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante debe ser limitado (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal a dosis muy altas. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de pruebas suficientes acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, tramadol no debe usarse durante el embarazo.

Administrado antes o durante el parto, tramadol 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 síntomas de abstinencia neonatal.

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1 % de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

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 Retard 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, que se producen en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes $\geq 1/10$, Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$, Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $<1/100$, Raras $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$, Muy raras ($<1/10.000$, Frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

Trastornos del sistema cardiovascular:

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 esfuerzos físicos.

Raros: bradicardia, aumento de la presión arterial.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: dolor de cabeza y somnolencia

Raros: alteraciones en el apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, anomalías de la coordinación, síncope. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 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. (Véase secciones 4.4 y 4.5).

Frecuencia indeterminada: síndrome serotoninérgico

Trastornos psiquiátricos

Raras: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de Tramadol retard STADA, pueden presentarse diversos efectos secundarios psíquicos cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (normalmente disminución de la actividad, ocasionalmente aumento) y alteración de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, la capacidad de tomar decisiones, problemas de percepción). Puede aparecer dependencia.

Trastornos visuales

Raras: visión borrosa.

Frecuencia no conocida: midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raras: disnea Se ha notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido confirmar la relación causal.

Frecuencia no conocida: hipo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración.

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

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: debilidad muscular.

Trastornos hepatobiliares

En algunos casos aislados, se han notificado aumentos de las enzimas hepáticas durante el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos urinarios y renales

Raros: problemas miccionales (dificultad en la micción, disuria y retención de orina).

Trastornos generales

Frecuentes: fatiga.

Raros: Reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncospasmo, sibilancias, edema de angioneurético) y anafilaxia. Se pueden producir síntomas de abstinencia similares a los observados durante la abstinencia a opioides, como agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. También se han notificado otros síntomas de abstinencia como: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Dependencia farmacológica

El uso repetido de tramadol puede provocar dependencia farmacológica, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En principio, los síntomas de sobredosis de tramadol son los mismos que los causados por otros analgésicos de acción central (opioides). En particular, este cuadro incluyen miosis, vómitos y colapso

cardiovascular, alteraciones de la conciencia hasta coma, convulsión y depresión respiratoria e incluso insuficiencia respiratoria..

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Deben aplicarse los procedimientos generales de emergencia habituales: Mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!) y mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto la naloxona.. En experimentos con animales, naloxona no tuvo ningún efecto sobre las convulsiones; en ese caso, debería utilizarse diazepam intravenoso.

En caso de intoxicación con las formulaciones de administración por vía oral, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico sólo se recomienda si han pasado menos de 2 horas desde la toma de tramadol. La descontaminación gastrointestinal después de este periodo podrá ser útil en caso de que la intoxicación se haya producido con cantidades excepcionalmente altas o con formulaciones de liberación prolongada.

Mediante la hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración exclusivamente no son vías adecuadas de desintoxicación para el tratamiento de sobredosis aguda con tramadol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides; código ATC: N 02 AX 02

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro y no selectivo de 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 potenciación de la liberación de serotonina..

Tramadol tiene efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, tramadol en un amplio intervalo de dosis analgésicas no tiene ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta en menor medida a la motilidad gastrointestinal. Los efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 (un décimo) a 1/6(un sexto) la de la morfina.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado más de 2000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones estudiadas en esos ensayos clínicos para el tratamiento del dolor, incluían el dolor después de cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

Se ha comprobado que la eficacia de tramadol es superior al placebo, y superior o igual al paracetamol, nalbufina, petidina o dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (un máximo de 400 mg por día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de Tramadol comprimidos de liberación prolongada se absorbe más de un 90% de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente del 70%, independientemente de la ingesta simultánea de alimentos. La diferencia entre tramadol absorbido y tramadol disponible en forma no metabolizada se debe probablemente a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso tras la administración oral es como máximo del 30%.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular (volumen de distribución = 203 ± 40 litros). Un 20% aproximadamente se une a las proteínas plasmáticas.

La concentración plasmática máxima, $C_{m\acute{a}x.} = 141 \pm 40$ ng/ml, se alcanza después de 4,9 h de la administración de Tramadol 100 mg comprimidos de liberación prolongada. Tras administrar Tramadol 200 mg comprimidos de liberación prolongada, el valor $C_{m\acute{a}x.} = 260 \pm 62$ ng/ml se alcanza después de 4,8 h.

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. En la leche materna se han detectado cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado (0,1% y 0,02% de la dosis administrada, respectivamente).

La semivida de eliminación es aproximadamente de 6 horas, independientemente de la vía de administración. La semivida puede aumentar aproximadamente de 1,4 en pacientes mayores de 75 años de edad.

En humanos, tramadol se metaboliza principalmente por N y O-desmetilación y por conjugación de los productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Farmacológicamente, sólo es activo O-desmetiltramadol. Se han observado considerables diferencias interindividuales cuantitativas entre los demás metabolitos. Hasta la fecha, se han identificado 11 metabolitos diferentes en orina. Las pruebas en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2 a 4 veces más potente que su precursor. Su semivida (seis voluntarios sanos) es de 7,9 horas (rango 5,4 a 9,6 horas), similar a la de tramadol.

La inhibición de uno o ambos tipos de isoenzimas, CYP3A4 y/o CYP2D6, involucradas en la biotransformación de tramadol, podría modificar la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Hasta la fecha, no se ha observado ninguna interacción clínicamente significativa.

La inhibición de uno o ambos tipos de isoenzimas implicadas en la biotransformación de hidroc loruro de tramadol, CYP3A4 y CYP2D6, podría afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Por el momento, no se han notificado interacciones clínicamente relevantes.

Tramadol y sus metabolitos se excretan casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulada representa el 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. La semivida puede prolongarse ligeramente en caso de alteración hepática o renal. En pacientes con cirrosis hepática, se han observado unas semividas de eliminación de $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol), con un caso extremo de semividas de eliminación de 22,3 y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min), se han observado semividas de $11 \pm 3,2$ y $16,9 \pm 3$ horas, respectivamente, con un caso extremo de semividas de eliminación de 19,5 y 43,2 horas, respectivamente.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango de dosis terapéutica.

La relación entre la concentración plasmática y el efecto analgésico depende de la dosis, aunque puede variar considerablemente en casos aislados. En general, una concentración plasmática de 100 ng/ml a 300 ng/ml es eficaz.

Población pediátrica

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y menores de esa edad.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descrito completamente. La información de los estudios, que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 se incrementa de manera continuada en neonatos,

y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

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, de bioquímica, clínica ni histológicos. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores al rango terapéutico, 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 a 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en animales gestantes, así como un aumento de la mortalidad neonatal. En la progenie se observó retraso del crecimiento en forma de alteraciones en la osificación y retraso de la apertura vaginal y ocular. No hubo afectación en la fertilidad de los animales macho. Tras recibir dosis superiores (a partir de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa reducida de gestaciones. En conejos, los efectos tóxicos aparecieron en las madres, y anomalías esqueléticas en la progenie con dosis superiores a 125 mg/kg.

Se observó evidencia de efectos mutagénicos en algunas pruebas in vitro, aunque los estudios in vivo no mostraron tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénico.

Se realizaron estudios en ratas y ratones sobre el potencial carcinogénico de hidrocloreuro de tramadol. El estudio en ratas no demostró ningún signo de una mayor frecuencia de tumores relacionados con el principio activo. En el estudio en ratones se observó una mayor frecuencia de adenoma hepatocelular en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis, a partir de 15 mg/kg) y un aumento de los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrógeno fosfato de calcio dihidratado (E341)
- Hidroxipropilcelulosa (E463)
- Sílice coloidal anhidra (E551)
- Estearato magnésico (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

Período de validez propuesto (después de la primera apertura del frasco): 6 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/Alu y Frascos de PP/PE

Tamaños de envase:
Estuche de blíster: 20 y 60 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna instrucción especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern
(Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tramadol retard STADA 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, nº reg: 77.200 Tramadol retard STADA 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, nº reg: 77.198 Tramadol retard STADA 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, nº reg: 77.202

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

Febrero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024