

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

tramadol cinfa 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de hidrocloreuro de tramadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras (cápsulas).

Cápsulas de gelatina dura con tapa de color verde y el cuerpo de color amarillo que contienen polvo de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

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

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deben superarse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

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

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

Normalmente, la dosis inicial de tramadol 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).

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 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 la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Forma de administración:

Las cápsulas se deben tomar enteras, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

Duración de la administración:

tramadol cinfa no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad 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.

4.3. Contraindicaciones

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en situaciones de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos.
- pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 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

El tramadol puede administrarse, únicamente con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada.

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

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver sección 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 solo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epilépticas 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 solo 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 a la morfina.

Tramadol 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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 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.

La administración concomitante de tramadol 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 concomitante 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.

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, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser, por ejemplo,

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C y clonus ocular inducible.

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 Cociente Internacional Normalizado con hemorragias mayores y equimosis .

Otros medicamentos (conocidos como inhibidores de la CYP3A4) tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida 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 este tipo de interacción (ver sección 4.8).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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 no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado 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.

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1 % de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Fertilidad

La vigilancia después de la puesta en el mercado no sugiere que tramadol tenga algún efecto sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad.

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, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótrópos.

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 del sistema inmune

- Raras: reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Trastornos cardiacos:

- Poco frecuentes: relativos a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
- Raras: bradicardia

Exploraciones complementarias

- Raras: presión arterial aumentada

Trastornos vasculares

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

Trastornos del sistema nervioso:

- Muy frecuentes: mareos.
- Frecuentes: cefaleas y somnolencia.
- Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, coordinación anormal, síncope y trastornos del habla.

Se han comunicado convulsiones, 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 del metabolismo y de la nutrición

- Raras: alteraciones del apetito.
- No conocida: hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

- Raras: alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, 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). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo 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 al fármaco. 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 discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares:

- Raras: miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:

- Raras: depresión respiratoria: disnea.

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

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, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: hiperhidrosis.
- Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos:

- Raras: debilidad motora.

Trastornos hepatobiliares:

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

Trastornos renales y urinarios:

- Raras: trastorno de la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuentes: fatiga.

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, 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 vía intravenosa.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 ejercen 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 $t_{1/2\alpha}$ de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 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 $\mu\text{g/ml}$). 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 $t_{1/2\beta}$ (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 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 machos y hembras no estuvo afectada. 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

Contenido de la cápsula:
Hidrógeno fosfato de calcio anhidro,
estearato de magnesio
sílice coloidal anhidra.

Cápsula dura de gelatina:
gelatina,
dióxido de titanio (E-171),
óxido de hierro amarillo (E-172)
indigotina (E-132).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en envases de 20 y 60 cápsulas acondicionadas en blisters de Aluminio/PVC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

LABORATORIOS CINFA, S.A.
C/ Olaz-Chipi, 10, Polígono Industrial Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)- España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.440

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Noviembre de 2000

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2014