



FICHA TÉCNICA

ADOLONTA[®] retard



1. DENOMINACION DE LA ESPECIALIDAD

Adolonta[®] retard 100 mg comprimidos de liberación prolongada
Adolonta[®] retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada
Adolonta[®] retard 200 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Adolonta[®] retard 100 mg: 1 comprimido de liberación prolongada contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol.
Adolonta[®] retard 150 mg: 1 comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de clorhidrato de tramadol.
Adolonta[®] retard 200 mg: 1 comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de clorhidrato de tramadol.

Para los excipientes ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos y marcados en una cara con el logotipo del fabricante.

Comprimidos de 100 mg: de color blanco, con la marca T1 impresa en la otra cara.

Comprimidos de 150 mg: de color naranja pálido, con la marca T2 impresa en la otra cara.

Comprimidos de 200 mg: de color naranja con tono ligeramente marrón, con la marca T3 impresa en la otra cara.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

4.2 Posología y forma de administración

La posología debe ser adaptada a la intensidad del dolor y a la susceptibilidad individual del paciente.

Salvo otra prescripción, Adolonta[®] retard debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Normalmente, la dosis inicial es de 100 mg dos veces al día, mañana y noche. Si el dolor persiste, deberá valorarse incrementar la dosis a un comprimido de 150 mg o de 200 mg dos veces al día.

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

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.

Adolonta[®] retard no debe ser administrado en ningún caso 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 Adolonta[®] retard, 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 cuanto tiempo.

Niños

Adolonta[®] retard no es adecuado para niños menores de 12 años.

Pacientes geriátricos

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática que esté clínicamente manifiesta. En pacientes de edad más avanzada (>75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, 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 Adolonta[®] retard. En insuficiencias moderadas deberá considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.

4.3 Contraindicaciones

Adolonta[®] retard no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a tramadol o a cualquiera de sus excipientes (ver apartado 6.1. "Lista de excipientes"), en intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o psicotrópicos así como en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (ver apartado 4.5. "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Adolonta retard no debe usarse en epilepsia que no esté controlada con tratamiento.

Adolonta[®] retard no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Adolonta[®] retard únicamente puede ser administrado 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 susceptibles a opiáceos, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver apartado 4.5. "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles de presentar convulsiones sólo deberán ser tratados con Adolonta[®] retard si las circunstancias lo imponen.

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, Adolonta[®] retard sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

Esta especialidad contiene 2,5 mg de lactosa por comprimido. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa Lactp (forma persistente en el adulto) o malabsorción glucosa-galactosa deben consultar al médico antes de su uso.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adolonta[®] retard no debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver apartado 4.3. "Contraindicaciones").

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 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 Adolonta retard.

La administración simultánea de Adolonta[®] retard con sustancias depresoras centrales, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver apartado 4.8. "Reacciones adversas").

Según los resultados de los estudios farmacocinéticos, 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 combinar la administración de tramadol con una mezcla de agonistas/antagonistas (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que,

teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en tales circunstancias.

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

En casos aislados se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico en una conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros agentes 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 del agente serotoninérgico produce una rápida mejora. El tratamiento con fármacos dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

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 (International Normalized Ratio) 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 apartado 4.8. "Reacciones adversas").

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 se dispone de una evidencia adecuada acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, Adolonta[®] retard no debe ser usado en mujeres embarazadas.

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. Durante el período de lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar Adolonta[®] retard 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 maquinaria

Incluso aunque se sigan las instrucciones de administración, Adolonta[®] retard puede alterar las reacciones de los conductores y operarios de maquinaria. Esto es aún más probable con la administración conjunta de sustancias psicotrópicas.

4.8 Reacciones adversas

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

Alteraciones del sistema cardiovascular:

Infrecuentes (<1%): 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 (<0,1%): bradicardia, aumento de la presión arterial.

Alteraciones del sistema nervioso central y periférico:

Muy frecuentes (>10%): vértigos.

Frecuentes (1-10%): cefaleas y confusión.

Raras (<0,1%): alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central (ver apartado 4.5. "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"), 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 apartados 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y 4.5. "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Alteraciones psiquiátricas:

Raras (<0,1%): alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño y pesadillas. Tras la administración de Adolonta[®] retard 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 de humor (en general provoca euforia, a veces disforia), de la actividad (en general está disminuida, a veces aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.e.: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia.

Alteraciones de la visión:

Raras (<0,1%): visión borrosa.

Alteraciones respiratorias:

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

Alteraciones gastrointestinales:

Muy frecuentes (>10%): náuseas.

Frecuentes (1-10%): vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.

Infrecuentes (<1%): arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez).

Alteraciones cutáneas:

Frecuentes (1-10%): sudoración.

Infrecuentes (<1%): reacciones cutáneas (p.e. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Alteraciones músculo-esqueléticas:

Raras (<0,1%): debilidad motora.

Alteraciones del hígado y sistema biliar:

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

Alteraciones urinarias:

Raras (<0,1%): perturbaciones de la micción (dificultad en la micción y retención urinaria).

Otras alteraciones:

Raras (<0,1%): reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncospasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxia; pueden presentarse los siguientes síntomas, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, 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.

4.9 Sobredosificación

Síntomas

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

Tratamiento

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

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda causada por Adolonta[®] retard exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: N02A (ATC: N02AX02, Analgésicos).

Tramadol es un analgésico opioide 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 ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Tampoco afecta la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 - 1/6 de la de morfina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de Adolonta[®] retard se absorbe más de un 90% de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente 70%, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el tramadol disponible en forma no metabolizada probablemente se debe al bajo efecto de primer paso. Tras la administración por vía oral, este efecto de primer paso alcanza un máximo de 30%.

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

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 Adolonta[®] retard 100 mg. Tras administrar Adolonta[®] retard 200 mg, el valor $C_{m\acute{a}x.} = 260 \pm 62$ ng/ml se alcanza después de 4,8 h.

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).

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.

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.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ h y $16,9 \pm 3$ h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

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

La relación entre las 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 de seguridad

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol durante 6 - 26 semanas a ratas y perros, así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores a la dosis terapéutica, se presentaron síntomas nerviosos centrales: agitación, salivación, convulsiones y reducción de la ganancia de peso. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

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

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

Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno de clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis, a partir de 15 mg/kg) y un aumento de la cantidad de tumores pulmonares (significativo pero no dependiente de la dosis) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Adolonta® retard 100 mg

Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, lactosa monohidratada, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio (E 171).

Adolonta® retard 150 mg

Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, lactosa monohidratada, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio (E 171), laca amarilla de quinoleína (E 104), óxido de hierro rojo (E 172).

Adolonta® retard 200 mg

Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, lactosa monohidratada, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio (E 171), laca amarilla de quinoleína (E 104), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro marrón (E 172).

- 6.2 Incompatibilidades**
No procede.
- 6.3 Período de validez**
5 años
- 6.4 Precauciones especiales de conservación**
No se requiere ninguna precaución especial de almacenamiento.
- 6.5 Naturaleza y contenido del envase**
Blister compuesto de láminas de Al/PP o láminas de Al/PVC/PVDC.
Envases con 10, 20, 30, 50, 60, 100, 150 (10x15) comprimidos de liberación prolongada.
- Pueden no comercializarse todos los formatos.
Los formatos comercializados en España son: envases con 20 y 60 comprimidos.
- 6.6 Instrucciones de uso y manipulación**
No se requieren instrucciones especiales.
- 7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**
Laboratorios Andrómaco, S.A., Doctor Zamenhof, 36-28027 Madrid.
- 8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
Adolonta[®] retard 100 Número de registro: 61.784
Adolonta[®] retard 150 Número de registro: 61.785
Adolonta[®] retard 200 Número de registro: 61.786
- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN**
22 Mayo 1.996 (Alemania/Estado Miembro de Referencia).
4 Marzo 1.998 (España/Estado Miembro Concernido).
- 10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**
Enero 2006