

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Aristo 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tramadol Aristo 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tramadol Aristo 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tramadol Aristo 200 mg:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,407 mg de tartrazina (E-102).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Tramadol Aristo 150 mg:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,264 mg de tartrazina (E-102).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Tramadol Aristo 100 mg:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Tramadol Aristo 200 mg: Comprimidos recubiertos oblongos ranurados de color amarillo.

Tramadol Aristo 150 mg: Comprimidos recubiertos oblongos ranurados de color amarillo pálido.

Tramadol Aristo 100 mg: Comprimidos recubiertos redondos, biconvexos y sin ranura de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología debe ser adaptada a la intensidad del dolor y a la susceptibilidad individual del paciente. Como norma general debería seleccionarse la menor dosis con eficacia analgésica. No deben excederse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales. Salvo otra prescripción, tramadol debe ser administrado según se especifica a continuación: *Adultos y adolescentes mayores de 12 años*: Normalmente, la dosis inicial es de 50-100 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. Tramadol 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 tramadol, 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.

Población pediátrica

Tramadol no es adecuado para niños menores de 12 años.

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 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, 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. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de este medicamento.

Forma de administración

Los comprimidos se deben tomar enteros, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol no debe administrarse a:

- pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o psicotrópicos,
- pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (ver sección 4.5.),
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.

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, alteración del nivel de conciencia 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.

Debe administrarse con especial cuidado cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con 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 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 4.5.). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles de presentar convulsiones sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

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.

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.

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de Tramadol Aristo y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados pueden ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe estar reservada a los pacientes para los cuáles no es posible un tratamiento alternativo a los opioides. Si se decide prescribir Tramadol Aristo concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes, de los signos y síntomas de la depresión respiratoria y de la sedación. En este aspecto, es fuertemente recomendado informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de 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.

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	3,4 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europa 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>.

Advertencias sobre excipientes

Los comprimidos de 200 mg y de 150 mg contienen tartrazina como excipiente. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene tartrazina (E-102). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

La administración simultánea de tramadol con sustancias depresoras centrales, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver 4.8.).

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

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).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos 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 (International Normalized Ratio) y equimosis.

Medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados: el uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la adición del efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante debe ser limitada (ver sección 4.4).

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 4.8. "Reacciones adversas").

4.6. Fertilidad, 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, tramadol 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.

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta a 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 este medicamento, 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 vértigos, ocurridas en más del 10% de los pacientes.

Alteraciones del sistema cardiovascular:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): 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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): bradicardia, aumento de la presión arterial.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): vértigos.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefaleas y confusión.

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes.

Frecuencia indeterminada: síndrome serotoninérgico

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

Alteraciones psiquiátricas:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño y pesadillas. Tras la administración de tramadol 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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): visión borrosa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

Frecuencia no conocida: hipo.

Alteraciones gastrointestinales:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): náuseas.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez).

Alteraciones cutáneas:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): sudoración.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): reacciones cutáneas (p.e. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Alteraciones músculo-esqueléticas:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): 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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): perturbaciones de la micción (dificultad en la micción y retención urinaria).

Otras alteraciones:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): 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.

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

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 tramadol exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos opioides, código ATC: N02AX

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 tramadol comprimidos de liberación prolongada 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 comprimidos de liberación prolongada de 100 mg de tramadol. Tras administrar comprimidos de liberación prolongada de 200 mg de tramadol, 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.

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 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 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 FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Tramadol Aristo 200 mg:

- Hipromelosa,
- celulosa microcristalina,
- povidona,
- sílice coloidal anhidra,
- estearato magnésico vegetal,
- macrogol 6.000,
- tartrazina (E-102),
- talco,
- dispersión al 30% de poliacrilato.

Tramadol Aristo 150 mg:

- Hipromelosa,
- celulosa microcristalina,
- povidona,
- sílice coloidal anhidra,
- estearato magnésico vegetal,
- macrogol 6.000,
- tartrazina (E-102),
- dióxido de titanio (E-171),
- talco,
- dispersión al 30% de poliacrilato.

Tramadol Aristo 100 mg:

- Hipromelosa,
- celulosa microcristalina,
- povidona,
- sílice coloidal anhidra,
- estearato magnésico vegetal,
- macrogol 6.000,
- dióxido de titanio (E-171),
- talco,
- dispersión al 30% de poliacrilato.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos van acondicionados en blister de PVC/Aluminio.

Tramadol Aristo 200 mg comprimidos de liberación prolongada: envases conteniendo 20 y 60 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

Tramadol Aristo 150 mg comprimidos de liberación prolongada: envases conteniendo 20 y 60 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

Tramadol Aristo 100 mg comprimidos de liberación prolongada: envases conteniendo 20 y 60 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tramadol Aristo 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: nº 65.835

Tramadol Aristo 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: nº 65.834

Tramadol Aristo 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: nº 65.833

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

Fecha de la primera autorización de **Tramadol Aristo 200 mg comprimidos de liberación prolongada**
EFG: Junio de 2.003

Fecha de la primera autorización de **Tramadol Aristo 150 mg comprimidos de liberación prolongada**
EFG: Diciembre de 2003

Fecha de la primera autorización de **Tramadol Aristo 100 mg comprimidos de liberación prolongada**
EFG: Noviembre de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>