FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAPTOR SIMPLEX 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada
CAPTOR SIMPLEX 100 mg cápsulas duras de liberación prolongada
CAPTOR SIMPLEX 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada
CAPTOR SIMPLEX L 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CAPTOR SIMPLEX 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Una cápsula de liberación prolongada contiene 50 mg de tramadol hidrocloruro que equivalen a 43,91 mg de tramadol.
Excipientes con efecto conocido:
5,35 mg de sacarosa/cápsula de liberación prolongada
3,7 ng de ácido benzoico/cápsula de liberación prolongada

CAPTOR SIMPLEX 100 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Una cápsula de liberación prolongada contiene 100 mg de tramadol hidrocloruro que equivalen a 87,82 mg de tramadol.
Excipientes con efecto conocido:
10,70 mg de sacarosa/cápsula de liberación prolongada
7,3 ng de ácido benzoico/cápsula de liberación prolongada

CAPTOR SIMPLEX 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Una cápsula de liberación prolongada contiene 150 mg de tramadol hidrocloruro que equivalen a 131,73 mg de tramadol.
Excipientes con efecto conocido:
16,05 mg de sacarosa/cápsula de liberación prolongada
10,9 ng de ácido benzoico/cápsula de liberación prolongada

CAPTOR SIMPLEX 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Una cápsula de liberación prolongada contiene 200 mg de tramadol hidrocloruro que equivalen a 175,64 mg de tramadol.
Excipientes con efecto conocido:
21,40 mg de sacarosa/cápsula de liberación prolongada
14,5 ng de ácido benzoico/cápsula de liberación prolongada

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada (Cápsula de liberación prolongada).

CAPTOR SIMPLEX 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada: cápsulas con cabeza y cuerpo blanco opaco que contienen microgránulos esféricos blancos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

CAPTOR SIMPLEX 100 mg cápsulas duras de liberación prolongada: cápsulas con cabeza amarilla opaca y cuerpo transparente que contienen microgránulos esféricos blancos.

CAPTOR SIMPLEX 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada: cápsulas con cabeza y cuerpo amarillo opaco que contienen microgránulos esféricos blancos.

CAPTOR SIMPLEX 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada: cápsulas con cabeza amarilla opaca y cuerpo blanco opaco que contienen microgránulos esféricos blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Para el dolor 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 de cada paciente.
Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Cápsula dura de liberación prolongada de 50 mg:
Adultos y adolescentes de 12 o más años de edad:
100 – 200 mg de tramadol hidrocloruro dos veces al día (que corresponde a 200 - 400 mg de tramadol hidrocloruro/día); se recomienda administrarlo por la mañana y por la noche. En caso necesario, pueden utilizarse otras formas de administración.

Cápsula dura de liberación prolongada de 100 mg:
Adultos y adolescentes de 12 o más años de edad:
100 - 200 mg de tramadol hidrocloruro dos veces al día (que corresponden a 200 – 400 mg de tramadol hidrocloruro/día); se recomienda administrarlo por la mañana y por la noche.

Cápsula dura de liberación prolongada de 150 mg:
Adultos y adolescentes de 12 o más años de edad:
150 mg de tramadol hidrocloruro dos veces al día (que corresponden a 300 mg de tramadol hidrocloruro/día); se recomienda administrarlo por la mañana y por la noche.

Cápsula dura de liberación prolongada de 200 mg:
Adultos y adolescentes de 12 o más años de edad:
200 mg de tramadol hidrocloruro dos veces al día (que corresponden a 400 mg de tramadol hidrocloruro/día); se recomienda administrarlo por la mañana y por la noche.

Cápsula dura de liberación prolongada de 50/100/150/200 mg:
Siempre debe utilizarse la menor dosis con eficacia analgésica. No deben superarse las dosis diarias de 400 mg de principio activo, a no ser que razones médicas excepcionales lo exijan. Debe respetarse un intervalo mínimo de 8 horas entre administraciones.

Población pediátrica

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

CAPTOR SIMPLEX no es adecuado para utilizarse en niños menores de 25 kg de peso, lo que en general, no permite la dosificación individualizada en niños menores de 12 años. Por lo tanto, debe utilizarse una forma de administración más adecuada.

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 . En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de CAPTOR SIMPLEX.

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.

Nota:
Las dosis recomendadas sólo son indicativas. Por lo general, debe utilizarse la menor dosis con eficacia analgésica. Para el tratamiento del dolor crónico, debe respetarse una posología preestablecida.

Para las dosis no factibles/posibles con este medicamento, se dispone de otras dosis, otras formas farmacéuticas y otros medicamentos.

Forma de administración
La cápsula dura de liberación prolongada debe tragarse entera con una cantidad de líquido suficiente sin tener en cuenta el horario de las comidas.

CAPTOR SIMPLEX no debe utilizarse nunca durante más tiempo que el absolutamente necesario desde el punto de vista terapéutico. Si fuera necesario realizar un tratamiento prolongado del dolor, debido a la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, debe efectuarse una evaluación cuidadosa a intervalos regulares cortos (en caso necesario estableciendo pausas de tratamiento) para comprobar si es médicamente necesario prolongar el tratamiento o durante cuánto tiempo.

Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento con CAPTOR SIMPLEX 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).

4.3. Contraindicaciones

CAPTOR SIMPLEX no debe utilizarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o psicotrópicos.
- Los pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o que han estado tomándolos en el transcurso de las dos semanas anteriores (véase el apartado 4.5).
- Epilepsia no controlada por el tratamiento.

CAPTOR SIMPLEX no debe utilizarse para el tratamiento de la dependencia a los opioides.

CAPTOR SIMPLEX 50 mg no es adecuado para niños de menos de 25 kg de peso (véase también el apartado 4.2).

Cápsulas duras de liberación prolongada de 100/150/200 mg
Este medicamento está contraindicado en los niños menores de 12 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los casos siguientes CAPTOR SIMPLEX sólo debe utilizarse siguiendo una evaluación estricta de la relación beneficio/riesgo y medidas de precaución adecuadas:

- Pacientes dependientes de opioides.
- Alteración de la consciencia de etiología poco clara, *shock*
- Trastorno del centro o la función respiratoria.
- Aumento de la presión intracraneal, traumatismo craneal o enfermedad cerebral.
- Trastorno de la función hepática o renal.

El medicamento debe utilizarse con precaución en los pacientes que muestran reacciones de sensibilidad a los opioides. Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente medicamentos depresores del SNC (ver sección 4.5), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas (ver sección 4.9), ya que no puede descartarse la posibilidad de que se produzca una depresión respiratoria en estas situaciones.

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 CAPTOR SIMPLEX El uso repetido de CAPTOR SIMPLEX 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 CAPTOR SIMPLEX 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 CAPTOR SIMPLEX 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

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

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o sustancias activas relacionadas

El uso concomitante de CAPTOR SIMPLEX y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir CAPTOR SIMPLEX de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.
Se debe realizar un estrecho seguimiento a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Se han descrito convulsiones en los pacientes que toman tramadol a la dosis recomendada. El aumento del riesgo puede estar asociado a la administración de dosis que superan la dosis diaria recomendada (400 mg). Tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones si se combina con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (véase el apartado 4.5). Los pacientes con antecedentes de epilepsia o los propensos a las convulsiones sólo deben tratarse con tramadol si las circunstancias lo exigen.

.

CAPTOR SIMPLEX no es adecuado para utilizarse como un sustituto en los pacientes dependientes de los opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.

Metabolismo del CYP2D6

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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, 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 ontinuación:

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%
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 potencialment mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administra 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 extenso. Estos eventos pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Contenido de ácido benzoico
Este medicamento contiene 3,7 ng de ácido benzoico (E 210) por cada unidad de dosificación que contiene 50 mg de tramadol.
Este medicamento contiene 7,3 ng de ácido benzoico (E 210) por cada unidad de dosificación que contiene 100 mg de tramadol.
Este medicamento contiene 10,9 ng de ácido benzoico (E 210) por cada unidad de dosificación que contiene 150 mg de tramadol.
Este medicamento contiene 14,5 ng de ácido benzoico (E 210) por cada unidad de dosificación que contiene 200 mg de tramadol.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se han observado interacciones potencialmente mortales que afectan el sistema nervioso central y la función respiratoria y cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores de la MAO dentro de los 14 días anteriores a la administración del opioide petidina.
No puede descartarse que CAPTOR SIMPLEX presente estas mismas interacciones con los inhibidores de la MAO.

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 terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN), los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

La administración simultánea de CAPTOR SIMPLEX con otros fármacos de acción central o depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, puede potenciar mutuamente los efectos sobre el SNC (ver sección 4.8).

Medicamentos de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol y los estupefacientes depresores del SNC.

El uso concomitante con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas u otros depresores respiratorios o del sistema nervioso central (SNC) (p.ej. otros opioides, antitusivos o tratamientos de sustitución, barbitúricos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, alcohol) o medicamentos relacionados, o gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC La dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir (ver sección 4.4).

Por lo tanto, si se toma la decisión de prescribir Captor Simplex concomitantemente con depresores respiratorios o del sistema nervioso central (SNC), se debe utilizar la dosis efectiva más baja de Captor Simplex y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más breve posible.

Según los resultados farmacocinéticos disponibles, no se esperan interacciones clínicamente relevantes debidas a la administración previa o conjunta de tramadol con cimetidina (inhibidor enzimático). El tratamiento concomitante o previo con carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir y acortar el efecto analgésico.

No es aconsejable combinar una mezcla de agonistas/antagonistas (p. ej., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) y tramadol, porque existe la posibilidad teórica de que en esas condiciones disminuya el efecto analgésico de un agonista puro.

Deben tomarse precauciones durante el tratamiento simultáneo de tramadol y derivados cumarínicos (p. ej. warfarina) debido a que se han notificado aumentos del INR con hemorragia macroscópica y equimosis en algunos pacientes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En un número limitado de estudios la administración preoperatoria o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT_3 ondasetrón aumentó las necesidades de tramadol en los pacientes con dolor postoperatorio.
Otros inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y posiblemente también el metabolismo de los metabolitos activos O-desmetilados. No se conoce la importancia clínica de esta interacción.

Anticolinérgicos

La administración concomitante de Captor Simplex con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares y medicamentos contra el Parkinson) puede resultar en un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

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

Tramadol atraviesa la placenta.
La experiencia disponible sobre el uso crónico de tramadol durante el embarazo es insuficiente. La administración repetida de tramadol durante el embarazo puede conducir a un aumento de la tolerancia del feto a tramadol y, en consecuencia, a síntomas de abstinencia en el neonato después del nacimiento. Por esta razón, no debe utilizarse CAPTOR SIMPLEX durante el embarazo.

Tramadol administrado antes o durante el parto no afecta la contractibilidad uterina. En los neonatos puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que, por lo general, no tienen importancia clínica.

Lactancia
Aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta a la leche materna. En el período inmediatamenteposterior 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.

Fertilidad
La vigilancia después de la puesta en el mercado no sugiere que tramadol tenga 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, al cambiar a otro tratamiento, combinado con otros fármacos con actividad sobre el sistema nervioso central y, en particular, cuando se combina con alcohol. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Gelotradol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios más frecuentes que se manifiestan durante el tratamiento con CAPTOR SIMPLEX son náuseas y vértigo, que se presentan en más de 1 de 10 pacientes.
Las reacciones se clasifican según su frecuencia (muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10; poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Raras	- reacciones alérgicas (p. ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) - anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Rara	alteraciones del apetito
	No conocida	hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Raras	- alucinaciones - confusión - trastornos del sueño -delirio - ansiedad - pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	mareo
	Frecuentes	- cefaleas - somnolencia
	Raras	- parestesia - temblor - convulsiones epileptiformes - contracciones musculares involuntarias - coordinación anormal - síncope - trastornos del habla
	No conocida	síndrome serotoninérgico
Trastornos oculares	Raras	- visión borrosa , miosis, midriasis
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	- efectos sobre la regulación cardiovascular: palpitaciones, taquicardia,
	Raras	- bradicardia - aumento de la presión arterial
Exploraciones complementarias	Raras	- presión arterial aumentada
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	- relativos a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	- disnea, depresión respiratoria
	No conocida	- hipo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	- náuseas
	Frecuentes	- vómitos,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		- estreñimiento - sequedad de boca
	Poco frecuentes	- náuseas - diarrea mlestias gastrointestinales (sensación de presión en el estómago, hinchazón)
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	- aumento de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	- hiperhidrosis
	Raras	- reacciones cutáneas (p. ej. prurito, picor, urticaria)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	debilidad motora
Trastornos renales y urinarios	Raras	- trastornos de la micción (disúria y retención urinaria)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	- fatiga

Dependencia farmacológica
El uso repetido de CAPTOR SIMPLEX 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).

Las trastornos cardíacos pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Las trastornos vasculares pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Respecto los trastornos del sistema nervioso, se han notificado 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).

Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y la duración del tratamiento). Éstos incluyen alteraciones en el estado de ánimo (por ejemplo, euforia en general, disforia ocasionalmente), alteraciones en la actividad (por ejemplo, en general está disminuida, en ocasiones aumentada), alteraciones en la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, toma de decisiones, alteraciones de la percepción).

Después del cese del tratamiento pueden producirse los siguientes síntomas de abstinencia, similares a los que se produce durante la abstinencia de opioides: 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).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, si bien no se ha podido establecer una relación causal.

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

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de intoxicación por tramadol son los típicos de otros analgésicos con actividad sobre el sistema nervioso central (opioides). En particular, pueden producirse miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia y coma, convulsiones y depresión respiratoria así como paro respiratorio y la muerte.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Según los síntomas, el tratamiento normalmente consiste en las medidas generales para los casos de urgencia: liberación de las vías respiratorias (¡cuidado con la aspiración!), mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular. En caso de depresión respiratoria puede utilizarse naloxona como antídoto. En experimentos realizados con animales, se ha comprobado que naloxona no tiene efectos sobre las convulsiones. En este caso, debe 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.

Tramadol es sólo ligeramente dializable. Por este motivo, la hemodiálisis o la hemofiltración por sí sola no es adecuada para tratar la intoxicación aguda por CAPTOR SIMPLEX.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, otros opioides.
Código ATC: N02AX02

Mecanismo de acción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ, δ, y κ con una mayor afinidad por los receptores μ. Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

Eficacia clínica y seguridad
Tramadol tiene efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, tramadol administrado en dosis analgésicas no tiene efecto depresor respiratorio en un intervalo amplio y no tiene efecto sobre la motilidad gastrointestinal. Sólo tiene un ligero efecto sobre el sistema cardiovascular. La potencia de tramadol es de 1/10 a 1/6 de la potencia 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

Absorción
Tras el uso oral, la absorción de tramadol es mayor del 90%. La biodisponibilidad absoluta media es del 70%, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. La diferencia entre el tramadol disponible absorbido y no metabolizado puede explicarse por el hecho de que sólo existe un ligero metabolismo de primer paso. El metabolismo de primer paso que se produce tras la administración oral es como mucho del 30%.

Distribución
Después de su administración por vía oral (100 mg) en forma líquida, se calculó que la concentración plasmática máxima (C_{max}) después de 1,2 horas fue de 309 ± 90 ng/ml y después de una dosis similar de la forma oral sólida la concentración plasmática máxima (C_{max}) después de 2 horas fue de 280 ± 49 ng/ml. Tramadol tiene una gran afinidad tisular (Vd, β = 203 ± 40 l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 20%.
Tras la administración de CAPTOR SIMPLEX 100 mg las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) después de 4,9 horas son de 141 ± 40 ng/ml. Tras la administración de CAPTOR SIMPLEX 200 mg las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) después de 4,8 horas son de 260 ± 62 ng/ml.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Biotransformación
En humanos, tramadol se metaboliza básicamente por N-desmetilación y O-desmetilación y por la conjugación de los productos de la O-desmetilación con el ácido glucurónico. Sólo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen variaciones interindividuales cuantitativas considerables en lo que respecta a los otros metabolitos. Hasta la fecha se han encontrado 11 metabolitos en la orina. Según los resultados de los experimentos realizados en animales, O-desmetiltramadol tiene una potencia 2-4 veces mayor que la de la sustancia original. Su semivida (t½ β) (6 voluntarios sanos) es de 7,9 horas (que varían entre 5,4 y 9,6 horas) y es similar a la de tramadol.

La inhibición de las insoenzimas CYP3A4 y/o CYP2D6 involucradas en la biotransformación de tramadol puede afectar la concentración plasmática de este fármaco o de sus metabolitos activos.

Tramadol y sus metabolitos se excretan casi totalmente por vía renal. La excreción urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. La semivida de tramadol puede prolongarse ligeramente en los pacientes con trastornos de la función hepática o renal. En los pacientes con cirrosis hepática se han determinado semividas de eliminación de 13,3 ± 4,9 horas (tramadol) y de 18,5 ± 9,4 horas (O-desmetiltramadol) y en casos extremos de 22,3 y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) se han determinado semividas de eliminación de 11 ± 3,2 horas y 16,9 ± 3 horas y en casos extremos de 19,5 horas y 43,2 horas respectivamente.

Eliminación
La semivida de eliminación (t½ β) de tramadol es de aproximadamente 6 horas, independientemente del método de administración. En los pacientes mayores de 75 años, la semivida de eliminación puede ser aproximadamente 1,4 veces más prolongada.

Linealidad/No linealidad
Tramadol a dosis terapéuticas muestra un perfil farmacocinético lineal.

Datos de farmacocinética/farmacodinamia
La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero muestra variaciones individuales importantes. Como norma, son eficaces las concentraciones séricas de 100 - 300 ng/ml.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En algunos sistemas experimentales *in vitro* se han observado efectos mutagénicos. En cambio, en las pruebas *in vivo* no se observaron esos efectos. Según los conocimientos actuales, tramadol puede clasificarse como una sustancia no mutagénica.

Se han realizado estudios del potencial de oncogénesis del tramadol hidrocloruro en ratas y en ratones. En el estudio realizado en ratas no se observaron indicios de aumento de la incidencia de tumores relacionados con la sustancia. En el estudio realizado en ratones, se observó un aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (dependiente de la dosis, aumentos no significativos desde los 15 mg/kg) y un aumento de los tumores pulmonares en las hembras de todos los grupos de dosis (aumentos significativos pero no dependientes de la dosis).

En los estudios sobre la toxicidad en la reproducción, las dosis de tramadol desde 50 mg/kg/día produjeron en las ratas efectos tóxicos en las madres y llevaron a un aumento de la mortalidad de los neonatos. En la progenie se produjo un retraso en el crecimiento que se manifestó como trastornos de la osificación y retraso de la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de las ratas macho no se alteró. Las hembras que recibían dosis altas (desde 50 mg/kg/día) mostraron una reducción del índice de gestación.

En conejos, se produjeron efectos tóxicos en las madres desde los 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en la progenie.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:
Esferas de azúcar (almidón de maíz y sacarosa)
Macrogol 4000
Dispersión de poliacrilato al 30% (acrilato de etilo, metacrilato de metilo, nonoxinol)
Emulsión de simeticona (simeticona, triestearato de polioxietileno-sorbitán, metilcelulosa, estearato de polietilenglicol, glicéridos, goma xantana, ácido benzoico, acido sórbico y ácido sulfúrico)
Hipromelosa
Talco

Cubierta capsular:

CAPTOR SIMPLEX 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada:
Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)

CAPTOR SIMPLEX 100, 150, 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada:
Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.3. Periodo de validez

Tres años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de los 25 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio/PVC
Presentaciones: envases con 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 cápsulas duras de liberación prolongada.
Envase clínico: 500 cápsulas duras de liberación prolongada

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

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CAPTOR SIMPLEX 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Nº registro AEMPS: 68.500
CAPTOR SIMPLEX 100 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Nº registro AEMPS: 68.501
CAPTOR SIMPLEX 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Nº registro AEMPS: 68.502
CAPTOR SIMPLEX 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Nº registro AEMPS: 68.503

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

Fecha de la primera autorización: 22/02/2007
Fecha de la última renovación: 24/08/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS