FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Retard Aurovitas Spain 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tramadol Retard Aurovitas Spain 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tramadol Retard Aurovitas Spain 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tramadol Retard Aurovitas Spain 100 mg:
Un comprimido de liberación prolongada contiene 100 mg de hidrocloruro de tramadol.

Tramadol Retard Aurovitas Spain 150 mg:
Un comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de hidrocloruro de tramadol.

Tramadol Retard Aurovitas Spain 200 mg:
Un comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de hidrocloruro de tramadol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de 100 mg: comprimidos de liberación prolongada blanquecinos, redondos, biconvexos, de 9,1 mm de diámetro.

Comprimidos de 150 mg: comprimidos de liberación prolongada blanquecinos, con forma de cápsula, de 14,3 mm de longitud.

Comprimidos de 200 mg: comprimidos de liberación prolongada blanquecinos, con forma de cápsula, de 17,1 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del 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.

Salvo otra prescripción, tramadol retard comprimidos de liberación prolongada se debe administrar según se especifica a continuación:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:
La dosis inicial habitual es de 50-100 mg de tramadol hidrocloruro dos veces al día, mañana y noche.

Si el alivio del dolor no es suficiente, deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg de hidrocloruro de tramadol dos veces al día.

Para dosis que no puedan conseguirse con este medicamento, este medicamento se encuentra disponible en otras dosis.

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

No deberían excederse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Tramadol retard no se debe administrar 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 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 cuánto tiempo.

Población pediátrica
Tramadol retard 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 sintomática.

En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si fuera necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal, diálisis e insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol retard comprimidos de liberación prolongada está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- En intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o psicotrópicos.
- En pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días (ver sección 4.5).
- En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- En el uso del tratamiento de retirada de narcóticos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

En pacientes sensibles a los opiáceos, este medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Se debe administrar con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se les está administrando simultáneamente algún medicamento depresor del SNC (ver sección 4.5) o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas (ver sección 4.9), ya que no se puede descartar la posibilidad de que se produzca depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han notificado 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 otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles de presentar convulsiones sólo deberán ser tratados con tramadol retard si las circunstancias lo imponen.

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 retard sólo se debe administrar 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.

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

<u>Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados</u>
El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para los que no es posible un tratamiento alternativo. Si se decide prescribir tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.
Se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Es este sentido, es muy recomendable informar a los pacientes y a sus cuidadores de que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Insuficiencia suprarrenal
Los analgésicos opioides ocasionalmente pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere vigilancia y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p. ej., dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Europea del norte 1% a 2%

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina, 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. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol retard.

La administración simultánea de tramadol retard con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

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

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados
El uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, 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, puede provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

La retirada del agente serotoninérgico normalmente produce una rápida mejora. El tratamiento 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 principios activos que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción (ver sección 4.8).

En un número limitado de estudios la administración pre o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT_3 ondansetrón incrementó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal.

No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencia suficiente acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por lo tanto, tramadol 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. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síntomas de abstinencia neonatal.

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

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal.

No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencia suficiente acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano.

Por lo tanto, tramadol retard no debe ser usado en mujeres embarazadas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síntomas de abstinencia neonatal.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso aunque se sigan las instrucciones de administración, tramadol retard puede causar efectos como somnolencia y mareo y alterar las reacciones de los conductores y operarios de maquinaria. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otras sustancias psicotrópicas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareo, que se producen en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:
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

Trastornos del sistema cardiovascular:
Poco frecuentes: relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Raras: bradicardia, aumento de la presión arterial.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes: mareo.
Frecuentes: cefaleas y somnolencia.
Raras: alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, anomalías de la coordinación, síncope.
Frecuencia no conocida: trastornos del habla, síndrome serotoninérgico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Se han comunicado convulsiones epileptiformes tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos psiquiátricos:
Raras: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, ansiedad, pesadillas y delirios. Tras la administración de tramadol retard pueden presentarse diversas reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del 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.ej., toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia.

Trastornos oculares:
Raras: visión borrosa, miosis.
Frecuencia no conocida: midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Raras: disnea.
Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, si bien no se ha establecido una relación causal.
Frecuencia no conocida: hipo.

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: náuseas.
Frecuentes: vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.
Poco frecuentes: arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: sudoración.
Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.ej., prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos músculo-esqueléticos:
Raras: debilidad motora.

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

Trastornos renales y urinarios:
Raras: trastornos de la micción (dificultad en la micción, disuria y retención urinaria).

Trastornos generales:
Frecuentes: fatiga.
Raras: reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los siguientes que se producen tras la retirada, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, 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 (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

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
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, trastornos del conocimiento hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento
Se deben observar las normas generales para casos de emergencia. Mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico.

En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona ha demostrado carecer de efecto sobre las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam intravenoso.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides, código ATC: N02AX02.

Tramadol es un analgésico opioide de acción central.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Es un agonista parcial, 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 efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, las dosis analgésicas de tramadol en un amplio intervalo no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta menos a la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (un décimo) - 1/6 (un sexto) de la de morfina.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol se han investigado en ensayos clínicos en los que han participado más de 2.000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en esos ensayos clínicos incluyeron dolor después de una cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de tramadol 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 ($V_{d.ß}$ = 203 ± 40 l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 20%.

La concentración plasmática máxima, $C_{máx}$ = 141 ± 40 ng/ml, se alcanza después de 4,9 h de la administración de tramadol retard 100 mg. Tras administrar tramadol retard 200 mg, el valor $C_{máx}$ = 260 ± 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 $t_{1/2,ß}$ 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 $t_{1/2,ß}$ (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, que intervienen 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 ± 4,9 h (tramadol) y 18,5 ± 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 ± 3,2 h y 16,9 ± 3 h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h, respectivamente.

La farmacocinética 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.

Población pediátrica

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

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descrito completamente. La información de los estudios, que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 se incrementa de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 retraso en la apertura de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos no se vio afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa reducida de gestaciones. 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 tumorígeno del hidrocloruro de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró pruebas de incremento de la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio realizado con ratones se observó un aumento de la 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 posológicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de calcio deshidratado (E341)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470b).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

En el caso de frascos, 6 meses tras su apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Al/PVC en envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 y 500 comprimidos.

Blíster de Al/PVC opaco a prueba de niños en envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 y 500 comprimidos.

Frasco de polipropileno con cierre inviolable de polietileno, conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 y 500 comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tramadol Retard Aurovitas Spain 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 72.427
Tramadol Retard Aurovitas Spain 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 71.710
Tramadol Retard Aurovitas Spain 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 72.430

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

Marzo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2021

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios