

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol retard NORMON 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Tramadol retard NORMON 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Tramadol retard NORMON 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tramadol retard NORMON 100 mg comprimidos de liberación prolongada

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

Tramadol retard NORMON 150 mg comprimidos de liberación prolongada

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

Tramadol retard NORMON 200 mg comprimidos de liberación prolongada

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Los comprimidos de Tramadol retard NORMON 100 mg son comprimidos recubiertos de color blanco o blanquecino, redondos, biconvexos, con la marca “100” impresa en una cara y lisos por la otra.

Los comprimidos de Tramadol retard NORMON 150 mg son comprimidos recubiertos de color naranja pálido, redondos, biconvexos, con la marca “150” impresa en una cara y lisos por la otra.

Los comprimidos de Tramadol retard NORMON 200 mg son comprimidos recubiertos de color marrón claro, redondos, biconvexos, con la marca “200” impresa en una cara y lisos por la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

Tramadol retard NORMON está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología:

La posología debe ser adaptada a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

A menos que se indique otra cosa, Tramadol retard NORMON debe administrarse como se especifica a continuación:

##### *Adultos y adolescentes mayores de 12 años*

Normalmente, la dosis inicial es de 50-100 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg de hidroclicloruro de tramadol dos veces al día.

Como norma general debería seleccionarse la menor dosis con eficacia analgésica. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de principio activo, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Tramadol retard NORMON no debe ser administrado en ningún caso durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol retard, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

#### *Población pediátrica*

Tramadol retard NORMON no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

#### *Población de edad avanzada*

En general no es necesario ajustar 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, debe alargarse el intervalo posológico según las necesidades individuales de cada paciente.

#### *Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes deberá valorarse cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación según las necesidades de cada paciente. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de Tramadol retard NORMON.

#### Forma de administración:

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Tramadol retard NORMON no debe administrarse:

- a pacientes con hipersensibilidad a tramadol o a alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos,
- en pacientes bajo 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 que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento.
- como tratamiento del síndrome de abstinencia.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

En pacientes sensibles a los opiáceos, Tramadol retard NORMON sólo debe ser administrado con precaución.

Se deberá tener especial cuidado a la hora de tratar a los pacientes con depresión respiratoria, o 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 ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de

hidrocloruro de tramadol (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar convulsiones sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo imponen.

Puede inducir tolerancia así como 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 NORMON 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 a la morfina.

#### 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.

#### 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:

| <b>Población</b>  | <b>Prevalencia %</b> |
|-------------------|----------------------|
| 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 %                |
| 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.

### 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.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Se han observado interacciones potencialmente mortales y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes que habían recibido inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Tramadol retard NORMON.

La administración simultánea de Tramadol retard NORMON con sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluido el 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.

No es aconsejable la combinación de agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol ya que el efecto analgésico de un agonista puro como el tramadol podría reducirse 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 bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

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 puede 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 (cociente internacional normalizado) con hemorragia importante y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción (ver sección 4.8).

En un número limitado de estudios la aplicación pre o posquirúrgica del antiemético ondansetron antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posquirúrgico.

#### **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. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de pruebas suficientes acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, Tramadol retard NORMON no debe usarse durante el embarazo.

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, un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el periodo 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 administrarlos conjuntamente con alcohol y otras sustancias psicotrópicas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Tramadol retard NORMON, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no quede afectada.

#### **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:  | $\geq 1/10$   |
| Frecuentes:      | $\geq 1/100, <1/10$   |
| Poco frecuentes: | $\geq 1/1.000, <1/100$  |
| Raras:           | $\geq 1/10.000, <1/1.000$   |
| 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 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.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 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).

Frecuencia no conocida: trastornos del habla.

Frecuencia indeterminada: Síndrome serotoninérgico.

#### *Trastornos psiquiátricos:*

Raras: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de Tramadol retard NORMON 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 del estado de ánimo (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 (por ejemplo, toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia.

#### *Trastornos oculares:*

Raras: visión borrosa.

Frecuencia no conocida: midriasis

#### *Trastornos respiratorios:*

Raras: disnea.

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

Frecuencia no conocida: hipo

#### *Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad bucal, vómitos

Poco frecuentes: arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Frecuentes: sudoración.

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria).

#### *Trastornos musculoesqueléticos:*

Raras: debilidad motora.

#### *Trastornos hepato biliares:*

En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado una elevación 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; pueden presentarse los siguientes síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la administración discontinua de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas*

En principio, en las intoxicaciones con tramadol deben esperarse síntomas similares a los de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la consciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

#### *Tratamiento*

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración) y 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 NORMON exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides, código ATC: N 02 AX02.

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto



analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la potenciación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un 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.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 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 tramadol retard 100 mg. Tras administrar tramadol retard 200 mg, el valor  $C_{m\acute{a}x} = 260 \pm 62$  ng/ml se alcanza después de 4,8 h.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

Independientemente del modo de administración, la semivida 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 seres 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 el O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia original. La semivida  $t_{1/2,\beta}$  (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4 - 9,6 h) y es aproximadamente la misma que la del 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 radioactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal o hepática la semivida puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la semivida 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 rango posológico 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, 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.

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 tumorigénico del hidrocloreto 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

*Núcleo del comprimido:*

Celulosa microcristalina

Óxido de polietileno

Povidona

Estearato de magnesio

*Recubrimiento del comprimido:*

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 6000 (dosis de 150 mg y 200 mg)

Macrogol 3600 (únicamente para la dosis de 100 mg)

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172) (solo para las dosis de 150 mg y 200 mg)

Óxido de hierro rojo (E172) (solo para las dosis de 150 mg y 200 mg)

Laca amarillo de quinoleína (E104) (Solo para la dosis de 200 mg)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

Tramadol retard NORMON 100 mg comprimidos de liberación prolongada: 2 años

Tramadol retard NORMON 150 mg / 200 mg comprimidos de liberación prolongada: 3 años

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister PVDC-PVC-Aluminio.

Envases con 20 ó 60 comprimidos de liberación prolongada.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2021