

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Aurovitas 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de hidrocloreuro de tramadol.

Cada cápsula de 50 mg contiene aproximadamente 0,17 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura tamaño “4” de color verde/amarilla, rellenas con un polvo de blanco a blanquecino, con “T” impresa en la tapa verde y “02” en el cuerpo amarillo con tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

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 que se prescriba de otro modo, tramadol se debe administrar de la siguiente forma:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Vía oral.

Dolor agudo: La dosis inicial es de 50-100 mg dependiendo de la intensidad del dolor, seguida de una dosis de 50 ó 100 mg 6-8 horas después. La duración del tratamiento dependerá de las necesidades clínicas. Excepto en circunstancias clínicas especiales, no se debe exceder una dosis total diaria de 400 mg.

Dolor asociado a procesos crónicos: Administrar una dosis inicial de 50 mg y después ajustar la dosis según la intensidad del dolor. La dosis inicial puede continuarse, si fuese necesario, por dosis de 50-100 mg cada 6-8 horas. Estas dosis se recomiendan como pauta general. Los pacientes siempre deben recibir la dosis más baja que proporcione un control eficaz del dolor. Excepto en circunstancias clínicas especiales, no se debe exceder una dosis total diaria de 400 mg. La necesidad de continuar el tratamiento se debe evaluar a intervalos regulares ya que se han descrito síntomas de abstinencia y dependencia (ver sección 4.4).

Niños

Las cápsulas de tramadol no son adecuadas para niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes hasta 75 años sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad avanzada mayores de 75 años puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si fuese 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 se debe considerar cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación, según las necesidades del paciente. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de tramadol.

Forma de administración

Las cápsulas se deben tomar enteras, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

Duración de la administración

Tramadol no se debe administrar durante más tiempo del estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento analgésico prolongado con tramadol, se debe llevar a cabo un control periódico cuidadoso (con pausas en el tratamiento si fuese necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol está contraindicado:

- en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en intoxicación aguda originada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol únicamente se puede administrar con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Se debe administrar con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5) o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver sección 4.9), ya que en estas situaciones no se puede excluir que se produzca depresión respiratoria.

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 otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). En

pacientes epilépticos o susceptibles de sufrir crisis epilépticas, tramadol sólo se debe utilizar en circunstancias excepcionales.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo se debe administrar durante periodos 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 pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Tramadol se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.2).

Se debe utilizar con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas *in vitro* han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

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%
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.

Riesgo asociado al uso concomitante de medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción simultánea con medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no es posible un tratamiento alternativo. Si se decide prescribir tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes por si apareciesen síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, es muy recomendable informar a los pacientes y a sus cuidadores de que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han observado interacciones potencialmente mortales que afectan al sistema nervioso central y a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 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.

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

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

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

El uso 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 causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable si se observa uno de los siguientes síntomas:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular o inducible

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p.ej. warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.

Otros principios activos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción (ver sección 4.8).

En un número limitado de estudios, la administración pre o postoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de opioides y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor del SNC aditivo. Debe limitarse la dosis y la duración del uso simultáneo (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no se debe usar en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractilidad 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 síndrome 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.

Fertilidad

La farmacovigilancia no sugiere que tramadol tenga algún 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, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, que aparecen en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: relativos a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras: bradicardia.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de la presión arterial.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: relativos a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: alteraciones del apetito.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: depresión respiratoria, disnea.

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 presentarse una depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: cefalea, somnolencia.

Raras: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

Las convulsiones se producen principalmente después de 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, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse reacciones adversas psicológicas, que varían de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminución, a veces aumento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede aparecer dependencia al fármaco. Se pueden producir los siguiente 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 discontinuación 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).

Trastornos oculares

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, vómitos.

Poco frecuentes: arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis.

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: debilidad motora.

Trastornos hepato biliares

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

Trastornos renales y urinarios

Raras: alteraciones en la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones alérgicas (p.ej. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

Trastornos generales

Frecuentes: fatiga.

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

En principio, en las intoxicaciones con tramadol se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, incluyen miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria o parada respiratoria.

Tratamiento

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) o por lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Tramadol 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.

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 de 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 a placebo, y superior o igual a paracetamol, nalbupina, 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 (hasta 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 del 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 del 30%.

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

Tras la administración de una dosis única de 100 mg de tramadol en cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables en 15 a 45 minutos, aproximadamente, con una $C_{máx}$ media de 280 a 208 mcg/l y una $T_{máx}$ de 1,6 a 2 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% de la dosis administrada, respectivamente).

Independientemente de la forma de administración, la semivida de eliminación $t_{1/2,B}$ es de aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar 1,4 veces, aproximadamente.

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 O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia original. Su semivida $t_{1/2,B}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la misma que la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en el metabolismo 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 es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la semivida puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, se han determinado semividas de eliminación de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol) y, en un caso extremo, de 22,3 h y 36 h, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 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 de dosis 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.

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 aumenta de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan a aproximadamente 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, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores a la dosis terapéutica, se presentaron síntomas nerviosos centrales: agitación, salivación, convulsiones y reducción de la ganancia de peso. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal, respectivamente; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

En ratas, dosis de tramadol desde 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y apertura retrasada de la vagina y de los ojos. La fertilidad de machos no estuvo afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa de gestación reducida. 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 demostraron tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina (Grado 112)
Sílice coloidal anhidra
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) de patata
Estearato de magnesio

Componentes de la cápsula

Cuerpo

Gelatina
Laurilsulfato sódico
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Tapa

Gelatina
Laurilsulfato sódico
Índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Laca Shellac
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol Aurovitas cápsulas duras está disponible en envases blíster de PVC/PVDC-Aluminio.

Tamaños de envase: 20, 30 y 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

81.624

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2018