

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Krka 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de hidrocloreuro de tramadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras (cápsulas).

El cuerpo de la cápsula es blanco y la tapa azul. Capsulas que contienen un polvo blanco o casi blanco. Tamaño de la cápsula nº 4. Longitud de las capsulas 14-15 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a intensa en adultos y adolescentes de 12 o más años de edad.

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

Salvo que se prescriba de otro modo, tramadol Krka debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes de 12 o más años de edad:

Forma farmacéutica	Dosis unica	Dosis diaria total
Tramadol Krka	50-100 mg cada 4 a 6 horas (1 a 2 cápsulas duras) (ver sección 5.1)	400 mg (hasta 8 cápsulas duras)

Si en 30 a 60 minutos no hay suficiente alivio del dolor después de la administración de una dosis única de 50 mg de hidrocloreuro de tramadol, se puede administrar una segunda dosis única de 50 mg.

Si en dolor intenso hay mayor demanda, la dosis más alta de Tramadol Krka (100 mg de hidrocloreuro de tramadol) se puede dar como dosis inicial.

Dolor agudo: es necesaria una dosis inicial de 100 mg generalmente. Esto puede ir seguido de dosis de 50 o 100 mg a intervalos de 4 a 6 horas, y la duración del tratamiento debe coincidir con la necesidad clínica.

Dolor asociado con condiciones crónicas: se recomienda una dosis inicial de 50 mg y luego una valoración según la gravedad del dolor. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse a intervalos regulares, ya que se han informado síntomas de abstinencia y dependencia (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Tramadol Krka cápsulas no está indicado en 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 es 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.

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

Duración de la administración:

Tramadol Krka no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol Krka, 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.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol Krka está contraindicado:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en situaciones de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opiáceos u otros psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la 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 Krka puede administrarse, únicamente con especial precaución en pacientes con dependencia a opiáceos, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada.

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

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente convulsiones si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5).

Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epilépticas si los beneficios superan los riesgos.

Debe administrarse 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 no puede excluirse la posibilidad de que se produzca depresión respiratoria.

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

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de 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.

Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Cuando un paciente ya no necesita terapia con tramadol, puede ser recomendable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Metabolismo del CYP2D6

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

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

Población	Prevalencia %
Africana/etíope	29%
Afroamericana	3,4% a 6,5%
Asiática	1,2% a 2%
Caucásica	3,6% a 6,5%
Griega	6.0%
Húngara	1,9%
Europa del Norte	1% a 2%

Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero 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>.

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con 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.

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

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).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado hasta ahora que tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según 1).

La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir 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/norepinefrina (IRSN), 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/norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Es probable que se de síndrome serotoninérgico cuando se observe alguno de los siguientes:

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

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

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.

Otros principios activos inhibidores del CYP34A tales como ketoconazol y eritromicina podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. Se desconoce la importancia clínica de este tipo de interacción. (ver sección 4.8).

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

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. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, Tramadol Krka no debe ser usado en mujeres embarazadas.

El tramadol administrado antes o durante el parto, 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 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 vigilancia después de la comercialización 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

Incluso cuando se toma de acuerdo con las instrucciones, Tramadol Krka puede causar efectos tales como somnolencia y mareos y, por lo tanto, puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Esto es aún más probable con la administración conjunta de otros psicótrópos, particularmente de alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$.
- Frecuentes: $\geq 1/100$, $<1/10$.
- Poco frecuentes: $\geq 1/1000$, $<1/100$.
- Raras: $\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$.
- Muy raras: $<1/10\ 000$.

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

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (p.ej., disnea broncoespasmo, sibilancias y angioedema) y anafilaxia	
Trastornos del metabolismo y nutrición				Alteraciones del apetito	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas de carácter psiquiátrico pueden ocurrir tras la administración de tramadol, y varían en intensidad y naturaleza (en función de la personalidad y la duración del tratamiento). Dichas reacciones pueden ser cambios de humor (generalmente euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (generalmente reducción, a veces incremento) y alteraciones de la capacidad sensorial y cognitiva (p.ej., en la toma de decisiones o alteraciones de la	

				<p>percepción). Puede provocar dependencia. Los síntomas de reacciones de abstinencia, parecidos a los que ocurren durante el síndrome de abstinencia de opioides, pueden ser los siguientes: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y síntomas digestivos. Otros síntomas observados en casos muy infrecuentes con la retirada de hidrocloruro de tramadol son los siguientes: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas del SNC inusuales (confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).</p>	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Cefalea, somnolencia		<p>Parestesia, temblores, , contracciones musculares involuntarias, anomalías de la coordinación, síncope trastornos del habla. Las convulsiones se produjeron principalmente después de la</p>	

				administración de altas dosis de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4 y 4.5).	
Trastornos oculares				Miosis, visión borrosa, midriasis	
Trastornos cardiacos			Regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente con la administración intravenosa y en pacientes con estrés psicológico.	Bradycardia	
Trastornos vasculares			Regulación cardiovascular (hipotension postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente con la administración intravenosa y en pacientes con estrés psicológico.		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Depresión respiratoria, disnea. Si se exceden considerablemente	

				<p>las dosis recomendadas y se administran concomitantemente otras sustancias depresoras centrales (ver sección 4.5), puede presentarse depresión respiratoria.</p> <p>Se ha informado un empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal.</p>	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas.	Vómitos, estreñimiento y boca seca.	Arcadas; malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.		
Trastornos hepatobiliares					En algunos casos aislados, se ha informado un aumento en los valores de las enzimas hepáticas en una conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Reacciones cutáneas (p.ej, prurito, enrojecimiento de la piel o urticaria)		
Trastornos				Debilidad motora.	

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Trastornos renales y urinarios				Trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga			
Exploraciones complementarias				Aumento de la presión sanguínea	

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En principio, es de esperar en las intoxicaciones con tramadol, síntomas similares al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, 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), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. 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 vía intravenosa.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas.

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.

Mecanismo de acción

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

Eficacia y seguridad clínica

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es de 1/10 a 1/6 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 participaron más de 2.000 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los recién nacidos y los 17 años de edad. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en esos ensayos incluyeron dolor después de la cirugía (principalmente abdominal), después de extracciones dentales quirúrgicas, debido a fracturas, quemaduras y traumas, así como otras condiciones dolorosas que probablemente requieran tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Más del 90% del tramadol es absorbido tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media es de aproximadamente el 70%, con independencia de la ingestión simultánea de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debida al escaso efecto de primer paso. El efecto de primer paso tras la administración oral es de un 30% como máximo.

Distribución

Después de la administración oral de 100 mg de tramadol en forma líquida, las concentraciones plasmáticas máximas después de 1,2 horas se calculan como $C_{max} = 309 \pm 90$ ng / ml. Después de la misma dosis en forma oral sólida, las concentraciones plasmáticas máximas después de 2 horas son $C_{max} = 280 \pm 49$ ng / ml. Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_d, \beta = 203 + 40$ l). Tiene una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 20%. Tramadol pasa las barreras placentaria y hematoencefálica. Se encuentran cantidades muy pequeñas de la sustancia y su derivado O-desmetilo en la leche materna (0.1% y 0.02% respectivamente de la dosis aplicada).

Biotransformación

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos se excretan casi por completo a través de los riñones. La excreción urinaria acumulada es el 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. La semivida de eliminación $t_{1/2}$ es aproximadamente de 6 h, independientemente del modo de administración. En pacientes mayores de 75 años de edad, puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4. En casos de alteración de la función hepática y renal, la vida media puede ser ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, se han determinado semividas de eliminación de $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol), en un caso extremo de 22,3 horas y 36 horas respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <5 ml / min) los valores fueron de $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ horas, en un caso extremo de 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente.

Linealidad / no linealidad

Tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosificación terapéutica.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados. Una concentración sérica de 100 - 300 ng / ml suele ser eficaz.

Población pediátrica

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de dosis única y múltiple a sujetos de 1 año a 16 años fue generalmente similar a la de los adultos al ajustar la dosis por peso corporal, pero con una mayor variabilidad entre sujetos en niños de 8 años o menos.

En niños menores de 1 año de edad, se han investigado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol, pero no se han caracterizado completamente. La información de estudios que incluyen este grupo de edad indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol a través de CYP2D6 aumenta continuamente en recién nacidos, y se asume que los niveles de actividad de CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de 1 año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmadura y la función renal inmadura pueden provocar la eliminación lenta y acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año de edad.

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. Las hembras que recibieron dosis altas (desde 50 mg/kg/día en adelante) mostraron una reducción del índice de gestación. 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 demuestran 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 de hidrocloreuro de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/Kg 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
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)
Talco
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171)
Carmín de índigo (E132)
Gelatina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters (lámina de PVC/lámina de Al): 10, 20, 30 50, 60, 90, y 100 cápsulas duras por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501

Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2017