FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol MABO 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de hidrocloruro de tramadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas de gelatina dura de tamaño “4” de color amarillo marcadas en la tapa con tinta negra con “T50”, rellenas de polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y adolescentes a partir de 12 años..

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 deberían 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 este medicamento debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:
Normalmente, la dosis inicial de hidrocloruro de tramadol es de 50-100 mg (1 ó 2 cápsulas), seguida de 50 ó 100 mg cada 4-6 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 cápsulas) (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Debido a la cantidad de principio activo por cápsula, no puede usarse el medicamento en niños (menores de 12 años). Existen otras presentaciones alternativas del medicamento apropiadas para dosificar a niños.

Los adolescentes mayores de 12 años pueden seguir recomendaciones de adultos.

Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidrocloruro de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocloruro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocloruro de tramadol (la opción que sea menor) (ver sección 5.1).

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

No se recomienda el uso de tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultrarápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía, debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Se han notificado casos de sobredosis accidental y casos de metabolizadores ultrarápidos en niños (ver secciones 4.4 "Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6" y 4.9 "Sobredosis").

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:

Este medicamento 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, 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 no debe administrarse:

- 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, opioides u otros psicótropos.
- 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 únicamente puede ser administrado con especial precaución en pacientes con dependencia a opióides, 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 opioides, este medicamento sólo debe administrarse con precaución.

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 que se produzca depresión respiratoria.

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

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 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).
Tramadol sólo debe ser utilizado en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epilépticas si las circunstancias lo requieren.

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 debe ser administrado 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 los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del 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, naúseas 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 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

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

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.

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

Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6

- Se han notificado casos de pacientes que metabolizan ultra rápido, especialmente en niños.

- Los padres o cuidadores deben ser informados, de la necesidad de supervisar estrechamente al niño, especialmente durante la primera administración, y llamar a un médico o servicio de emergencia si detectan algún signo inusual, incluyendo alteraciones de la consciencia, miosis, vómitos, convulsiones o depresión respiratoria (ver sección 4.9).

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.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol 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 este medicamento con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

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

Los resultados de estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son de esperar interacciones de relevancia clínica. La administración concomitante 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, 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 causar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

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.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción (ver sección 4.8).

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

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 existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra 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 periodo inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg al día, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna ajustada por 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.

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

Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere que tramadol influya 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 psicótropos.

4.8. Reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

- Muy frecuentes: ≥ 1/10.
- Frecuentes: ≥ 1/100 , <1/10.
- Poco frecuentes: ≥1/1000 , <1/100.
- Raras: ≥1/10 000 ,<1/1000.
- 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: presión arterial aumentada

Trastornos vasculares
- Poco frecuentes: relativas 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.
- No conocida: hipoglucemia.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:
- Raras: depresión respiratoria: disnea.
- Frecuencia no conocida: hipo.

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.

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

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

Trastornos del sistema nervioso:
- Muy frecuentes: mareos.
- Frecuentes: cefaleas y somnolencia.
- Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope y trastorno del habla.
- Frecuencia indeterminada: síndrome serotoninérgico

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

Trastornos psiquiátricos:
- Raras: alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol cuya intensidad y naturaleza varian independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo alteraciones en la percepción de la toma de decisiones). Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares:
- Raras: miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos gastrointestinales:
- Muy frecuentes: náuseas.
- Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca y vómitos.
- Poco frecuentes: arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
- Raras: debilidad motora.

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

Trastornos renales y urinarios:
- Raras: trastorno de la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos del sistema inmune
- Raras: reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
- Frecuentes: fatiga.

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

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.
Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

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 o por formulaciones de liberación prolongada.

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; opioides; otros opioides; código ATC: N02AX02.

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opióides μ, δ, k, 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 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 1/10 – 1/6 de la de morfina.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado más de 2.000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones estudiadas en esos ensayos clínicos para el tratamiento del dolor, incluían el dolor después de cirugía (principalmete abdominal). Tras cirugía de extraciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg está comprendida entre 70-90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50-100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

La vida media de la fase de absorción es 0,38 ± 0,18 h.

Distribución

La vida media de la fase de distribución presenta un $t_{l/2\alpha}$ de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{d.\beta}$ = 203 ± 40 l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 µg/ml). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica.

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).

Metabolismo o 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 7,9h (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, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Eliminación

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 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 ± 9,4h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo se determinaron 22,3h y 36h respectivamente. En pacientes con

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

insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron 11 ± 3,2h y 16,9 ± 3h; en un caso extremo fueron 19,5h y 43,2h respectivamente.

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{½β}$ es aproximadamente 6h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre 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 múltiple en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años, se ha encontrado que generalmente es similar a la de adultos cuando se ajusta en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y mayores 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 alcanza 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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo
No se han observado efectos del tramadol sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas. En un estudio del desarrollo en la rata se observaron malformaciones fetales en presencia de toxicidad y mortalidad maternas. No se observaron efectos en el desarrollo en ratas a 20 mg/kg/día cuando las concentraciones plasmáticas de tramadol y O-desmetiltramadol fueron de 2,1 y 2,0 veces la Cmax media estimada a nivel clínico y 0,6 y 0,7 veces el AUCt medio estimado a nivel clínico a la dosis máxima recomendada de 400 mg de tramadol una vez al día. Cuando ratas hembra fueron tratadas durante el periodo de gestación y lactancia se produjo un aumento de la mortalidad de las crías y una disminución de su peso durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre de 60 mg/kg/día.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Componentes de la cápsula
Gelatina
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Dióxido de titanio (E-171)

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

Agua purificada

Tinta de impresión
Laca Shellac
Etanol anhidro
Alcohol isopropílico
Butanol
Propilenglicol
Disolución concentrada de amoniaco
Óxido de hierro negro (E-172)
Hidróxido de potasio
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster de Alu-PVC/PVdC: 48 meses
Blíster de Alu-PVC/PE/PVdC: 24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster de Alu-PVC/PVdC: Conservar por debajo de 30ºC.

Blíster de Alu-PVC/PE/PVdC: No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Alu-PVC/PVdC conteniendo 20 y 60 cápsulas duras.
Blíster de Alu-PVC/PE/PVdC conteniendo 20 y 60 cápsulas duras.

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

MABO-FARMA, S.A.
Calle Rejas 2, planta 1
28821 Coslada, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.616

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

Noviembre 2018

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023