

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol ratiopharm 50 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de hidrocloreuro de tramadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de gelatina dura.

Cápsulas de gelatina duras, de color amarillo, de tamaño 4.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

#### 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.

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

Normalmente, la dosis inicial de Tramadol ratiopharm es de 50-100 mg (1 ó 2 cápsulas duras) seguida de 50 ó 100 mg cada 6-8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 cápsulas duras).

Tramadol ratiopharm no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol ratiopharm, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

##### 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 del intervalo de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

##### 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.

##### Población pediátrica

Niños menores de 12 años: no está recomendado (*Sólo en formas de dosificación sólidas*)

### Forma de administración

Tramadol ratiopharm se administrará por vía oral, con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

### **4.3. Contraindicaciones**

Tramadol ratiopharm 50 mg cápsulas duras está contraindicado en:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

- Insuficiencia respiratoria grave
- Epilepsia no controlada
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10ml/min).
- Insuficiencia hepática grave
- Pacientes afectados por intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino-oxidasa o antes de las dos semanas de su supresión.

Tramadol ratiopharm no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

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

Tramadol ratiopharm puede administrarse, únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, el medicamento sólo debe ser administrado 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 crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo como antipsicóticos, antidepresivos, analgésicos de acción central o anestésicos (ver sección4.5).

Tramadol ratiopharm sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos.

Tramadol ratiopharm debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal (con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min), o trastornos hepáticos y se deberá aumentar los intervalos entre dosis a 12 horas.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. Se recomienda siempre que sea posible ajustar la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima recomendada con el fin de evitar la aparición de reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, somnolencia y sedación. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Tramadol ratiopharm 50 mg sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opiáceos. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia morfínico.

Tramadol ratiopharm 50 mg cápsulas duras debe ser usado 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.

Tramadol ratiopharm debe administrarse con precaución en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6) tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida, ketoconazol y eritromicina, ya que pueden potenciar la toxicidad del mismo al aumentar su concentración plasmática (ver sección 4.5)

### **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 %
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 emporar los síntomas de toxicidad por opioides.

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

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

La administración simultánea de Tramadol ratiopharm con sustancias depresoras centrales, incluyendo anestésicos y alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8.).

Los medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6) tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida, ketoconazol y eritromicina, deben administrarse con precaución en pacientes que estén en tratamiento simultáneo con Tramadol ratiopharm, ya que pueden potenciar la toxicidad al aumentar su concentración plasmática.

Otros medicamentos con efecto inhibitorio conocido sobre CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina 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.

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

La cimetidina es un inhibidor del citocromo P-450, con lo que podría aumentar los niveles séricos de tramadol y prolongar su eliminación. Aunque no son de esperar interacciones de relevancia clínica entre tramadol y cimetidina, se deberá tener precaución si se administran simultáneamente.

La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

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

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, de antidepresivos tricíclicos, de 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 toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo,
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis,
- Temblor e hiperreflexia,
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C , clonus ocular inducible, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonía y diarrea. 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 de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) y de equimosis.

#### **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. La administración crónica de tramadol durante el embarazo puede dar lugar a síntomas de abstinencia en el recién nacido tras el nacimiento. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de una evidencia adecuada acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, Tramadol ratiopharm 50 mg cápsulas duras no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. Administrado al final del embarazo, puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria en el recién nacido.

##### *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.

#### **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). Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Tramadol ratiopharm o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Tenga especial cuidado al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos.

#### **4.8. Reacciones adversas**

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al siguiente convenio: 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 ( $< 1/10,000$ ), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

##### *Trastornos psiquiátricos:*

Raras: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño y pesadillas. Alteraciones de humor (euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia.

##### *Trastornos del sistema nervioso:*

Muy frecuentes : vértigos.

Frecuentes: cefaleas y confusión. somnolencia

Raras: alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, síncope

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas y se administran de forma concomitante otros depresores centrales (ver sección 4.5), puede aparecer depresión respiratoria.

*Trastornos oculares:*

Raras: visión borrosa.

*Trastornos cardiacos:*

Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular. Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras: bradicardia, aumento de la presión arterial.

*Trastornos torácicos, respiratorios y mediastínicos:*

Raros: disnea

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

*Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.

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

*Trastornos hepatobiliares:*

En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Frecuentes: sudoración.

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

*Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Raras: debilidad motora.

*Trastornos renales y urinarios:*

Raras: dificultad en la micción y retención urinaria.

*Trastornos del sistema inmune:*

Raras: reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncospasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxia

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuentes: fatiga.

Raras: síntomas de síndrome de abstinencia, aparecen síntomas similares a los que se dan tras la retirada de opioides, éstos pueden ser: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la administración discontinua de

tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central

#### 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*

Fundamentalmente es de esperar en las intoxicaciones con tramadol un cuadro sintomatológico similar al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación del conocimiento hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

#### *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. Se procederá a la evacuación gástrica mediante la inducción del vómito (paciente consciente) o al lavado gástrico. La eliminación del fármaco no absorbido mediante vaciado gástrico puede ser útil. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona ha demostrado carecer de efecto sobre las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam i.v. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides  
Código ATC: N02AX02

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la 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. Tampoco afecta la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 - 1/6 de la de morfina.

### **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.

### Distribución

La vida media de la fase de distribución presenta un  $t_{1/2\alpha}$  de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ( $V_{d,\beta}=203\pm 40$  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  $\mu\text{g/ml}$ ). 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).

### 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 (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, que intervienen en la biotransformación del 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 asciende al 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es  $13,3\pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5\pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min) los valores fueron  $11\pm 3,2$  h y  $16,9\pm 3$  h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación  $t_{1/2\beta}$  es aproximadamente 6 h. 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.

### **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 los machos no estuvo afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa reducida de embarazo. 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 cancerígeno de clorhidrato 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) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula duras

Celulosa microcristalina  
Carboximetilalmidón sódico de patata  
Estearato magnésico  
Sílice coloidal anhidra

#### Cubierta de cápsulas duras

Gelatina  
Dióxido de Titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blisters de AL/PVC

Tamaño de envases: 20, 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**

ratiopharm España S.A.  
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,  
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

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

Nº de registro: 63.472

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

Diciembre 2000

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

Mayo 2018

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