

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolpar 200 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de hidrocloreuro de tramadol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimido blanco a blanquecino redondo, biconvexo, liso, con borde biselado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a grave.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta de cada paciente. Por lo general debería escogerse la dosis analgésica eficaz más baja.

Adultos y adolescentes (de edad igual o superior a 12 años):

La dosis inicial es de un comprimido de liberación prolongada de 100 mg una vez al día. La dosis habitual es de un comprimido de liberación prolongada de 200 mg una vez al día, preferiblemente, por la noche. Si esta dosis no confiere un alivio suficiente del dolor, la dosis puede aumentarse en incrementos de 100 mg hasta 300 mg o hasta un máximo de 400 mg una vez al día.

Nunca deberá superarse una dosis diaria de tramadol de 400 mg, salvo en circunstancias clínicas excepcionales.

Dolpar no debe usarse durante un período mayor al que sea absolutamente necesario. Si la naturaleza y la gravedad de la enfermedad subyacente sugieren un tratamiento prolongado del dolor, se debe llevar a cabo una vigilancia cuidadosa de manera regular (incluidos los periodos sin tratamiento, si procede) para determinar la necesidad de tratamiento continuado.

Niños menores de 12 años:

No se recomienda Dolpar para el tratamiento de niños (menores de 12 años).

Pacientes geriátricos:

Normalmente no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia renal o hepática clínicamente evidente. En pacientes mayores de 75 años, la eliminación puede estar prolongada. Por lo tanto, si fuese necesario, el intervalo de dosificación se extendería de acuerdo con las necesidades del paciente.

Alteraciones renales, diálisis y alteraciones hepáticas.

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación de tramadol está retrasada. En estos pacientes debería considerarse cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación en función de las necesidades del paciente.

No se recomienda usar Dolpar en pacientes con alteración hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min, ver sección 4.3). Se recomienda precaución en los pacientes con alteración hepática o renal moderada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.5).

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido, y no deben partirse o masticarse. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Se encuentran disponibles comprimidos de Dolpar con distintas dosificaciones. En cada caso, se deberá usar la dosis requerida.

Dolpar comprimidos de liberación prolongada debe tomarse una vez cada 24 horas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a tramadol o a alguno de sus excipientes.

Intoxicación aguda o sobredosis con depresores del SNC (alcohol, hipnóticos, otros analgésicos opiáceos, etc.).

Pacientes que reciban tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO o que hayan sido tratados con inhibidores de la MAO durante las 2 semanas anteriores. (ver sección 4.5).

Tratamiento concomitante con linezolid (ver sección 4.5).

Alteración hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina < 10ml/min).

Epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento (ver sección 4.4).

No se debe administrar tramadol durante la lactancia si es necesario un tratamiento a largo plazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento con tramadol no se recomienda el consumo de alcohol.

No se recomienda el tratamiento concomitante con carbamazepina (ver sección 4.5)

Advertencias

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. A dosis terapéuticas, se han observado casos de síntomas de abstinencia con una frecuencia de 1 cada 8.000 mientras que los casos de dependencia y abuso han sido menos frecuentes. Debido al potencial de que ocurra dependencia o abstinencia, se debe revisar regularmente la necesidad clínica de analgesia continuada. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia a fármacos, tramadol sólo debe usarse durante períodos breves bajo vigilancia médica estricta.

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 debe utilizarse como tratamiento sustitutivo en pacientes con dependencia a los opiáceos. Aunque tramadol es un agonista opiáceo, no puede eliminar los síntomas de abstinencia a la morfina.

Depresión respiratoria o pacientes tomando depresores del SNC:

Se recomienda precaución con la administración de tramadol en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o que reciben medicamentos que pueden causar depresión respiratoria.

Precauciones:

Tramadol debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico, aumento de la presión intracraneal, alteración de la función hepática o renal, en pacientes en estado de shock, alteración de la conciencia (sin causa aparente), trastornos del centro respiratorio o de la función respiratoria, y en pacientes diabéticos debido al riesgo de hipoglucemia con tramadol.

Existe un mayor riesgo de crisis epilépticas si la dosis de tramadol supera la dosis máxima diaria recomendada (400 mg). Se han notificado crisis epilépticas a las dosis terapéuticas. Los pacientes con epilepsia controlada o aquellos con un riesgo conocido de epilepsia deben ser tratados con tramadol únicamente en caso de necesidad absoluta. Tramadol también puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (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:

<u>Población</u>	<u>Prevalencia %</u>
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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos concomitantes contraindicados durante el tratamiento con tramadol

No se debe usar tramadol en combinación con inhibidores de la MAO selectivos o no selectivos. Puede desarrollarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión y coma) (ver sección 4.3).

Linezolid: La experiencia del tratamiento con IMAO no selectivos indica un riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión y coma.

Medicamentos concomitantes no recomendados durante el tratamiento con tramadol

Agonistas-antagonistas mixtos (buprenorfina, nalbufina y pentazocina): No está recomendado el tratamiento concomitante con tramadol dado que teóricamente podría reducir el efecto analgésico del agonista puro debido al bloqueo competitivo a nivel del receptor, lo que conlleva el riesgo de aparición de síntomas de abstinencia.

Alcohol: El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opiáceos. La somnolencia resultante puede ser peligrosa si se conduce o se manejan máquinas. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento con tramadol (ver sección 4.7).

Carbamazepina (inductor enzimático): Posibilidad de reducción de las concentraciones plasmáticas de tramadol y de su metabolito farmacológicamente activo, con la consiguiente reducción del efecto analgésico.

Naltrexona: El uso de tramadol con naltrexona podría reducir su efecto analgésico. Si es preciso, puede aumentarse la dosis de analgésico.

Medicamentos concomitantes que deben utilizarse con precaución durante el tratamiento con tramadol

Otros derivados de la morfina (incluidos los antitusígenos y los tratamientos sustitutivos), benzodiazepinas, barbitúricos: mayor riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.

Otros depresores del SNC: Analgésicos opiáceos, barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H₁ sedantes, ansiolíticos no benzodiazepínicos, hipnóticos, neurolepticos, antihipertensivos de acción central, talidomida, baclofeno: Mayor riesgo de depresión del sistema nervioso central. El efecto resultante sobre el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción y el manejo de maquinaria.

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

El uso concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), IMAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina, puede producir toxicidad serotoninérgica. El síndrome serotoninérgico ocurre con mayor probabilidad cuando se observa uno de los siguientes:

- mioclonías espontáneas
- clonus inducible u ocular con agitación o sudoración
- temblor e hiperreflexia
- hipertensión y fiebre > 38°C y clonus inducible u ocular

La retirada del fármaco serotoninérgico produce una rápida mejoría. El tratamiento con fármacos dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Venlafaxina: Riesgo de convulsiones y/o de síndrome serotoninérgico.

Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (p. ej. warfarina) debido a casos de INR aumentado y equimosis en algunos pacientes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No se han realizado estudios de fertilidad con Dolpar.

Embarazo:

No se recomienda el uso de tramadol durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. En humanos, no se disponen de datos suficientes para valorar adecuadamente la seguridad del uso de tramadol en mujeres embarazadas.

A semejanza de otros analgésicos opiáceos

- Tramadol atraviesa la barrera placentaria
- Independientemente de la dosis, el uso crónico de tramadol puede inducir síntomas de abstinencia en los neonatos.
- Las dosis elevadas administradas en las últimas semanas de la gestación, aunque sea durante períodos breves, pueden inducir depresión respiratoria en neonatos.

Los estudios con animales no han demostrado ningún efecto teratogénico, pero a dosis elevadas apareció fetotoxicidad debido a toxicidad materna (ver sección 5.3).

Lactancia:

Aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada de tramadol a la madre, se excreta por leche materna. Una dosis diaria administrada a la madre de hasta 400 mg, en el periodo post-parto inmediato, correspondería a una cantidad media ingerida por el lactante de un 3% de la dosis materna ajustada por peso de la madre. Por este motivo tramadol no debe administrarse durante la lactancia materna o alternativamente, la lactancia materna debe interrumpirse durante el tratamiento con tramadol. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia. La lactancia materna está contraindicada si es necesario un tratamiento a largo plazo después del nacimiento (ver la sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tramadol puede causar mareos y/o somnolencia y puede alterar el tiempo de reacción de conductores y operarios de máquinas, incluso cuando se siguen fielmente las indicaciones posológicas. Esto puede ocurrir al inicio del tratamiento y puede estar potenciado por la administración concomitante de alcohol y otros depresores del SNC o antihistamínicos. Si los pacientes están afectados se les debe advertir que no conduzcan o manejen maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia, náuseas y mareos, se han observado en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100, < 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$
Desconocidas:	Frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmune

Raras: reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema) y reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Raras: trastornos del apetito

Desconocidas: hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos

Raros: alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, pesadillas, ansiedad y delirio.

Tras la administración de tramadol, y en casos muy infrecuentes, pueden producirse diferentes acontecimientos adversos psiquiátricos, la naturaleza y gravedad de los mismos varían entre los pacientes (dependiendo de la reactividad individual y la duración del tratamiento). Pueden observarse trastornos del estado de ánimo (habitualmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (normalmente disminución de la actividad, ocasionalmente aumento) y alteración de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, la capacidad de tomar decisiones, problemas de percepción). Puede aparecer dependencia.

Puede originar síntomas de abstinencia similares a los que aparecen con la retirada de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas de abstinencia que también se han notificado son: ataques de pánico, ansiedad de elevada intensidad, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas del sistema nervioso central.

Trastornos sobre el sistema nervioso

Muy frecuentes : mareos.

Frecuentes : dolor de cabeza, somnolencia.

Raros: parestesias, temblor, convulsiones.

Las convulsiones se producen principalmente tras la administración de dosis altas de tramadol o después del tratamiento concomitante con fármacos que disminuyen el umbral convulsivo o desencadenan crisis epilépticas (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos visuales

Raros: visión borrosa, miosis.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: efectos sobre la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estos efectos indeseables ocurren especialmente después de la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzos físicos.

Raros: bradicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: efectos en 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: depresión respiratoria.

La depresión respiratoria puede ocurrir tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y tras la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5).

Se ha notificado empeoramiento del asma, aunque no se ha podido confirmar la relación causal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Poco frecuentes: irritación gastrointestinal (molestias abdominales, flatulencia).

Trastornos hepatobiliares

En algunos casos aislados, se han notificado aumentos de las enzimas hepáticas durante el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Frecuentes: hiperhidrosis.

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

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo

Raros: debilidad muscular.

Trastornos urinarios y renales

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Exploraciones complementarias

Raras: presión arterial aumentada.

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:

Los síntomas de sobredosis de tramadol son los mismos que los causados por otros analgésicos de acción central (opiáceos). En particular, incluyen miosis, vómitos y síncope cardiovascular, pérdida de conciencia hasta coma, convulsión y depresión respiratoria hasta insuficiencia respiratoria.

Efecto no esperado de una sobredosis: se ha notificado síndrome serotoninérgico en algún caso de sobredosis o abuso con tramadol.

Tratamiento:

Deben aplicarse los procedimientos generales de emergencia habituales: Mantener las funciones respiratorias y cardiocirculatorias. Vaciar el contenido gástrico mediante la inducción del vómito (si el paciente está consciente) o lavado gástrico. Se puede considerar el lavado gástrico si la ingestión de la sobredosis es muy reciente. Esto no debe retardar la administración (repetida) de carbón activado para prevenir la absorción de tramadol. El antídoto para la depresión respiratoria es la naloxona. Al usar naloxona existe el riesgo de aumentar las convulsiones. En experimentos con animales, naloxona no tuvo ningún efecto sobre las convulsiones; en ese caso, debería utilizarse diazepam intravenoso. Con la hemodiálisis o hemofiltración el tramadol sólo se elimina mínimamente del plasma. Por tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración exclusivamente no son vías adecuadas de desintoxicación para el tratamiento de sobredosis aguda con tramadol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, Otros opiáceos

Código ATC: N02A X02

Tramadol es un analgésico opiáceo de acción central. Es un agonista puro y no selectivo de los receptores de morfina μ , δ y κ , con una superior afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos responsables de su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y un aumento de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, tramadol en un amplio intervalo de dosis analgésicas no tienen ningún efecto depresor respiratorio. Tampoco tiene efectos sobre la motilidad gastrointestinal. Los efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 a 1/6 la de la 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 2000 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 (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 al placebo, y superior o igual al paracetamol, nalbufina, 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 (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 una dosis única, Dolpar se absorbe casi completamente (> 90%). La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 70%, independientemente de la ingesta de alimentos. La diferencia entre tramadol absorbido y tramadol disponible no metabolizado se debe probablemente a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso tras la administración oral es como máximo del 30%.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular (volumen de distribución = 203 ± 40 litros). Un 20% aproximadamente se une a las proteínas plasmáticas.

Tras la administración de dosis únicas de un comprimido de liberación prolongada de Dolpar 200 mg en ayunas, se alcanza una concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de 241 ± 62 ng/ml tras un tiempo medio ($t_{m\acute{a}x}$) de 6,0 horas.

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. En la leche materna se han detectado cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado (0,1% y 0,02% de la dosis administrada, respectivamente).

La semivida de eliminación es aproximadamente de 6 horas, independientemente de la vía de administración. La semivida puede prolongarse por un factor aproximadamente de 1,4 en pacientes de más de 75 años de edad.

En humanos, tramadol se metaboliza principalmente por N y O-desmetilación y por conjugación de los productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Farmacológicamente, sólo es activo O-desmetiltramadol. Se han observado considerables diferencias interindividuales cuantitativas entre los demás metabolitos: hasta la fecha, se han identificado 11 metabolitos diferentes en orina. Las pruebas en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2 a 4 veces más potente que su precursor. Su semivida (seis voluntarios sanos) es de 7,9 horas (rango 5,4 a 9,6 horas), similar a la de tramadol. La inhibición de uno o ambos tipos de citocromos, CYP3A4 y/o CYP2D6, isoenzimas involucradas en el metabolismo de tramadol, podría modificar la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Tramadol y sus metabolitos se excretan casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulada representa el 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. La semivida puede prolongarse ligeramente en caso de alteración hepática o renal. En pacientes con cirrosis hepática, se han observado unas semividas de eliminación de $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol), con un caso extremo de semividas de eliminación de 22,3 y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min), se han observado semividas de $11 \pm 3,2$ y $16,9 \pm 3$ horas, respectivamente, con un caso extremo de semividas de eliminación de 19,5 y 43,2 horas, respectivamente.

Dolpar presenta un perfil de farmacocinética lineal dentro del rango de dosis terapéutica.

La relación entre la concentración plasmática y el efecto analgésico es dosis-dependiente, aunque varía considerablemente entre individuos. Una concentración plasmática de 100 ng/ml a 300 ng/ml suele ser eficaz.

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 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 alcanzan 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 preclínicos no revelan un riesgo especial para su uso clínico basado en estudios de toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductora. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos pero a dosis elevadas apareció fetotoxicidad debida a toxicidad materna.

En ratas, dosis de tramadol superiores o iguales a 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en animales gestantes, así como un aumento de la mortalidad neonatal. En la progenie se observó retraso del crecimiento en forma de alteraciones en la osificación y retraso de la apertura vaginal y ocular. No hubo afectación en la fertilidad de los animales macho. Tras recibir dosis superiores (≥ 50 mg/kg/día) los animales hembra mostraron un menor nivel de gestaciones.

En conejos, los efectos tóxicos aparecieron en las madres, y anomalías esqueléticas en la progenie con dosis superiores a 125 mg/kg. Se observó evidencia de efectos mutagénicos en algunas pruebas *in vitro*, aunque los estudios *in vivo* no mostraron tales efectos. De acuerdo con las observaciones hasta la fecha, se puede clasificar el tramadol como una sustancia no mutagénica.

Se realizaron estudios en ratas y ratones sobre el potencial carcinogénico de tramadol clorhidrato. El estudio en ratas no demostró ningún signo de una mayor frecuencia de tumores relacionados con el principio activo. En el estudio en ratones se observó una mayor frecuencia de adenoma hepatocelular en los machos (aumento dosis-dependiente y no significativo por encima de 15 mg/kg) y un aumento de los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (aumento significativo pero no dosis-dependiente).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de polivinilo, povidona, laurilsulfato sódico y sílice (Kollidon SR), goma de xantano, aceite vegetal hidrogenado (aceite de semilla de algodón), estearato magnésico, sílice coloidal anhidra, hidroxipropil dialmidón fosfato de maíz - (E1442) (Contramid).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blísters: No almacenar a más de 30°C.

Frascos HDPE: Este formato no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC con la cara posterior recubierta de una lámina de aluminio o

Blisters de PVC/PE/ACLAR con la cara posterior recubierta de una lámina de aluminio (que contienen 5, 10, 15, 30, 60 ó 100 comprimidos de liberación prolongada)

Frascos de HDPE que contienen 100 comprimidos de liberación prolongada.

No todos los tamaños pueden estar comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ningún requisito especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Passeig de la Zona Franca, 109

08038 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.586

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

2 de Marzo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018