

TRAMADOL**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

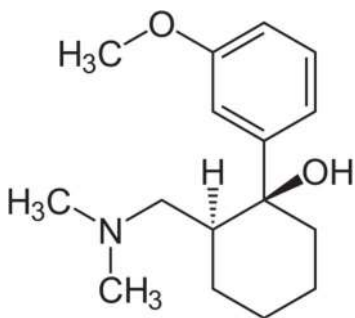
Tramadol clorhidrato 50 mg cápsula.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Tramadol clorhidrato 50 mg.

Excipientes c.s.



(1R,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tramadol 50 mg se presenta en forma de cápsulas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Tramadol está indicado para el dolor moderado a severo, agudo y dolor moderado a severo crónico de origen oncológico.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: Oral.

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, tramadol debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos:

PI: CO_TRAMADOL_CAPS_50MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0215042
Annotated: VV-LBL-0215044

PIL ASOCIADO: CO_TRAMADOL_CAPS_50MG_PIL_L
Clean: VV-LBL-0215045
Annotated: VV-LBL-0215046

Normalmente, la dosis inicial de tramadol es de 50 a 100 mg (1 o 2 cápsulas) seguida de 50 o 100 mg cada 6 – 8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 cápsulas).

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 no se recomienda el uso de tramadol.

Forma de administración:

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

Duración de la administración:

Tramadol no 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

- Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central,
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con trastornos renales, hepáticos.
- Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial.
- Niños menores de 18 años.
- No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.
- En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos.
- Pacientes con epilepsia no controlada.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.

Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presentan 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, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas, ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con Tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física incluso a dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia opioide, podrían incluso ocurrir en dosis terapéuticas y para tratamientos a corto plazo. La disminución gradual de las dosis de tratamiento, especialmente después de largos períodos de tratamiento, puede evitar los síntomas de abstinencia. Se han reportado casos de adicción y abuso, que pueden ser fatales.

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.

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 porque, aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de opioides, incluido el tramadol, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio

activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años. Tramadol 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 debe ser usado con precaución en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos y tienen mayor exposición al O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia del Tramadol y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés, es una afección en la cual el cuerpo produce demasiada hormona antidiurética en pacientes tratados con Tramadol). Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: ancianos, sexo femenino, hiponatremia basal, nivel de sodio en la sangre limite normal o bajo.

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. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones que con peligro para 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 capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial para causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la

recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ✓ Clonus espontáneo.
- ✓ Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis.
- ✓ Temblor e hiperreflexia.
- ✓ Hipertonía y temperatura corporal > 38 °C y Clonus ocular o inducible.

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

Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han notificado casos de incremento del INR con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida 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.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

4.6. 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.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

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 (por ejemplo: 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 psicótrópos.

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 reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Relativos a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
	Rara	Bradicardia.
Trastornos vasculares	Poco frecuente	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 sistema nervioso*	Muy frecuente	Mareos.
	Frecuente	Cefaleas y somnolencia.
	Rara	Parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla.
Trastornos psiquiátricos	Rara	Alucinaciones, estado de confusión, ansiedad, alteraciones del sueño, delirio y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios de humor (en general euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco. Síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacciones alérgicas (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
Trastornos oculares	Rara	Miosis, visión borrosa, midriasis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Depresión respiratoria, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nauseas.
	Frecuente	Vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.
	Poco frecuente	Diarrea, arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón).
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis.
	Poco frecuente	Reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos músculo-Esqueléticos y de tejido	Rara	Debilidad motora.
	No conocida	Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

conectivo		
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.
	No conocida	Daño hepático (hepatocelular, mixto, colestático)
Trastornos renales y urinarios	Rara	Dificultad en la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Rara	Alteraciones del apetito
	No conocida	Hipoglucemia.
Exploraciones complementarias	Rara	Presión arterial aumentada.
Trastornos endocrinos	No conocida	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés)/hiponatremia

* Se han comunicado convulsiones epileptiformes, tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo o inducir por ellos mismos convulsiones cerebrales.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede ser fatal.

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, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

A su vez, los síntomas del síndrome de serotonina incluyen clonus espontáneo, clonus inducible u ocular, agitación, diaforesis, temblor, hiperreflexia, hipertonia y temperatura corporal > 38°C (100.4 ° F).

Tratamiento:

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias con mucho cuidado en la 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 I.V.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes

a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. 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: Opioides, analgésicos.

Código ATC: N02AX02

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ , 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.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen 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.

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 $t_{1/2}$ 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).

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 $t_{1/2\beta}$ 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, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Hasta el momento, no se han comunicado interacciones clínicas relevantes.

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 $13,3 \pm 4,9$ 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 < 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 machos y hembras no estuvo afectada. 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 hidrocloreto 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

Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol 50 mg cápsula se presenta en caja por 5, y 10 cápsulas en blíster PVC incoloro/aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de 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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Fareva Villa Rica S.A.S., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR

Genfar S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

10. REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Tomado de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59088/FT_59088.pdf **Fecha de revisión:** **Noviembre 2018.**
2. Company Core Safety Information V.5 de 14-Sep-2017.
3. INVIMA, SEMPB Acta No. 1, Enero de 2015.
4. INVIMA, SEMPB Acta No. 3, Febrero de 2016
5. INVIMA, SEMPB Acta No. 5, de 2016. Segunda parte. Numeral 3.4.11.
6. Company Core Safety Information V.6 de 08-Nov-2018.
7. INVIMA Acta SEM 6 de 2019, numeral 3.1.9.6.
8. INVIMA Acta SEM 27 de 2019, numeral 3.4.11.
9. INVIMA Acta 20 SEM de 2020, numeral 3.4.4
10. INVIMA Acta 26 SEM de 2018, numeral 3.4.1