

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol ASTA Medica 100 mg/ml gotas orales en solución EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada mililitro de solución oral (40 gotas) contiene 100 mg de hidrocloreuro de tramadol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml de Tramadol ASTA Medica contiene:

- 161,8 mg de etanol (alcohol)
- 200 mg de sacarosa
- 124,5 mg de propilenglicol

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución.

Solución transparente de incolora a amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y niños a partir de 3 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 deben superarse dosis diarias de 400 mg de hidrocloreuro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba de otro modo, este medicamento se debe administrar según se especifica a continuación:

*Adultos y adolescentes mayores de 12 años:*

Normalmente, la dosis recomendada de hidrocloreuro de tramadol es de 50-100 mg cada 4-6 horas (ver sección 5.1). No se debe exceder de 100 mg de tramadol por toma.

Al prescribirse el tratamiento, deben de indicarse claramente las dosis como número de gotas (5 gotas = 0,125 ml de solución oral = 12,5 mg de hidrocloreuro de tramadol).

Tabla de equivalencias del número de gotas correspondientes al contenido en mg de hidrocóloruro de tramadol

Número de gotas	Contenido de hidrocóloruro de tramadol
5 gotas	12,5 mg
10 gotas	25 mg
15 gotas	37,5 mg
20 gotas	50 mg
25 gotas	62,5 mg
30 gotas	75 mg
35 gotas	87,5 mg
40 gotas	100 mg

### *Población pediátrica*

Tramadol está contraindicado en los niños menores de 3 años (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso en aquellos pacientes metabolizadores ultrarrápidos 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, 4.8) .

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

Especialmente en niños la dosis depende del peso de cada paciente y debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad individual; en general debe usarse la dosis efectiva mínima.

La dosis recomendada habitual es de 1 mg de tramadol por kg peso corporal, en cada toma. La dosis máxima recomendada por toma es de 2 mg de tramadol por kg peso corporal. Al calcular el número de gotas equivalentes a las dosis (en mg) se debe redondear el número de gotas a la unidad inferior (en caso de decimales).

Las tomas pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces en 24 horas (a intervalos de 6 a 8 horas) sin exceder la dosis máxima diaria de 8 mg de principio activo por kg de peso corporal en 24 horas.

Orientativamente, las dosis recomendadas habituales y máximas por toma, según el peso, son las siguientes:

<b>Peso del niño</b>	<b>Edad del niño (aproximada)</b>	<b>Dosis habitual por peso del niño y por toma (en gotas)</b>	<b>Dosis máxima por peso del niño y por toma (en gotas)</b>
15 kg-20 kg	3 -5 años	5 gotas	10 gotas
20 kg-25 kg	5 -8 años	5 gotas	15 gotas
25 kg- 35 kg	8 - 11 años	10 gotas	20 gotas
35 kg-37 kg	11 años	15 gotas	25 gotas
37 kg-44 kg	11 -13 años	15 gotas	30 gotas
44 kg- 45 kg	≥13 años	15 gotas	35 gotas

#### *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

La solución debe tomarse con un poco de líquido o de azúcar, con o sin comidas.

Solución para administración por vía oral.

#### 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 gotas está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Epilepsia incontrolada.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.
- Intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.
- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino-oxidasa o antes de las dos semanas de su supresión.

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

Riesgo derivado del uso concomitante con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas:

El uso concomitante de tramadol con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes en los que otras alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir de forma concomitante tramadol con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis más baja efectiva, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si aparecen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Debido a esto, es muy importante informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben estar alerta por si aparecen estos síntomas (ver sección 4.5).

Contraindicaciones relativas:

Tramadol gotas no es un sustituto adecuado en pacientes con dependencia opioide. El producto no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina.

No debe utilizarse bajo anestesia ligera (con enflurane y óxido nitroso) ya que se ha informado de potenciación del recuerdo intra-operatorio.

#### Advertencias:

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. Debe utilizarse con precaución en pacientes con lesión en la cabeza o presión intracraneal aumentada, disminución del nivel de consciencia de origen desconocido, secreción bronquial excesiva y en pacientes propensos a alteraciones convulsivas o en estado de shock.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se están administrando concomitantemente medicamentos depresores del SNC o si la dosis recomendada de tramadol es elevada. En estas situaciones no puede excluirse la depresión respiratoria. Se han observado crisis convulsivas en pacientes predisuestos o que reciban una combinación de fármacos que reduzcan el umbral convulsivo, principalmente antipsicóticos, antidepressivos, analgésicos de acción central o anestésicos. Se debe tener precaución en estos pacientes. Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (<30 ml/min) o trastornos hepáticos y se deberá aumentar los intervalos entre dosis a 12 horas.

#### *Metabolismo del CYP2D6:*

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:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
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, traumatismos múltiples o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

#### Precauciones:

Se recomienda, siempre que sea posible en casos de tratamientos crónicos, ajustar la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis final recomendada con el fin de evitar la aparición de reacciones adversas tales como: náuseas, vómitos, somnolencia y sedación.

Los efectos analgésicos de tramadol pueden ser menos intensos en pacientes metabolizadores lentos del citocromo P-450 2D6.

Se debe evitar el uso de tramadol en pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores del citocromo P-450, tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina e isoniacida (ver sección 4.5).

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

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 20% de etanol que se corresponde con una cantidad de 0,16 g por 40 gotas. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Puede producir caries.

Este medicamento contiene propilenglicol. La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos.

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

Medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a la acción aditiva de ambos como depresores del SNC. La dosis y duración del tratamiento concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central de medicamentos anestésicos y de acción central (incluido el alcohol) cuando se administran concomitantemente.

La administración de tramadol junto con carbamazepina da como resultado un notable descenso de la concentración sérica de tramadol que puede reducir la eficacia analgésica y acortar la duración de acción.

La administración simultánea de cimetidina prolonga la eliminación del tramadol, lo cual puede llevar excepcionalmente a la aparición del síndrome serotoninérgico.

Se debe evitar el uso de tramadol en pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores del citocromo P-450, tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina e isoniacida, ya que pueden aumentar las concentraciones séricas de tramadol y llevar a un aumento de la toxicidad del mismo.

Se recomienda no utilizar tramadol concomitantemente con estos fármacos ya que la asociación puede provocar síndrome serotoninérgico.

En pacientes que reciben neurolépticos u otros medicamentos que se conoce que inducen convulsiones, existe un aumento de la incidencia de las convulsiones epilépticas. La administración simultánea con agonistas-antagonistas opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) puede reducir el efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores.

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, anti-psicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral de convulsión (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 o diaforesis.
- Temblor e hiperreflexia.
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible.
- Confusión, ataxia 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 ya que se han comunicado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) y equimosis.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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.

##### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Dichos estudios revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos.

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de tramadol en mujeres embarazadas. No utilizar en el embarazo puesto que no se dispone de estudios adecuados para valorar la seguridad del tramadol en mujeres gestantes.

## Lactancia

No se debe administrar durante la lactancia, ya que se han detectado tramadol y sus metabolitos en la leche materna.

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, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia, o como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

## Fertilidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

### **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.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareo, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias de las reacciones adversas se describen utilizando el siguiente criterio:

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).

#### *Trastornos cardiacos*

Poco frecuentes: relativas 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.

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 del sistema nervioso*

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: cefaleas, somnolencia.

Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastornos del habla.

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 varían independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Estas 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, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

#### *Trastornos oculares*

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, vómitos.

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

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: hiperhidrosis.

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

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Raras: debilidad motora.

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

#### *Trastornos renales y urinarios*

Raras: trastornos 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.

#### 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, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria.

### *Tratamiento*

Se deben tomar las medidas 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. Estudios en animales han demostrado que naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, solo 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: otros opioides; código ATC : N02AX02 .Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la captación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusígeno. 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 (un décimo) a 1/6 (un sexto) 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 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, nalbupina, 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**

### 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  $0,38 \pm 0,18$  h.

### 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 ( $V_{\text{d},\text{b}}=203 \pm 40$  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 más potente que la sustancia de origen. La vida media  $t_{1/2,\beta}$  (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición o de uno 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 excreción 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 de 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 rango de posológico terapéutico. La relación entre las 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 del O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y dosis múltiple pacientes de edades comprendidas entre 1 año y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación 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 de CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura dan lugar a una lenta eliminación 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 en humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva y durante el desarrollo

No se han observado con tramadol efectos 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 la rata a 20 mg/kg/día cuando las concentraciones plasmáticas de tramadol y O-desmetiltramadol fueron de 2,3 y 2,2 veces la C<sub>max</sub> media estimada a nivel clínico y 1,1 y 1,5 veces el AUC<sub>t</sub> media estimada a nivel clínico a la dosis máxima recomendada de tramadol 200 mg dos veces al día. Cuando las ratas hembras 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**

Sorbato potásico (E-202), propilenglicol, etanol (E-1520), sacarosa, polisorbato 80, aceite de pipermin, agua purificada.

### **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**

Frasco de cristal ámbar con tapón a rosca de seguridad, para evitar apertura por los niños, y provisto decuentagotas.

Tamaños de los envases: frascos de 10 y 30 ml.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Meda Pharma SL  
Av. Castilla 2, Edif. Berlín 2ª planta  
28830 San Fernando de Henares, Madrid  
España

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

62.925

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

Fecha de la primera autorización: 25/enero/2000

Fecha de la última renovación: 01/agosto/2007

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

03/2019

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