

# TRAMADOL

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

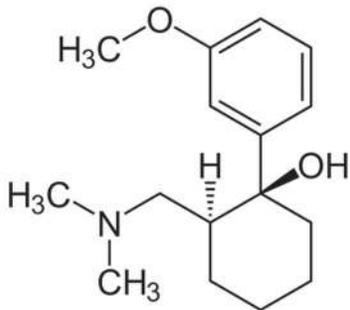
Tramadol 100 mg/mL solución oral.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución contiene:

Tramadol clorhidrato 100 mg.

Excipientes c.s.



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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tramadol 100 mg/mL se presenta en forma de solución (gotas) para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Analgésico moderadamente narcótico.

### 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:

Normalmente, la dosis inicial de tramadol clorhidrato es de 50 a 100 mg (15 a 30 gotas) seguida de 50 o 100 mg cada 6 – 8 horas.

#### 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 debe administrarse tramadol.

#### Forma de administración:

Las gotas se deben tomar con un poco de líquido o de azúcar, 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 conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Lactancia.
- Menores de 18 años.
- Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min).
- Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicotrópicos.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.
- Epilepsia no controlada con tratamiento.
- En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.
- En pacientes con asma bronquial aguda o severa, o hipercapnia, en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

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

Tramadol solamente 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.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave. Se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Dado el riesgo de depresión respiratoria, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observan anomalías, la administración de este fármaco debe interrumpirse y adoptar medidas adecuadas.

El uso off-label de Tramadol Clorhidrato en población pediátrica conlleva un riesgo poco frecuente pero grave de presentar dificultad respiratoria o respiración lenta en niños menores de 18 años.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

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 riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso, los cuales pueden ser mortales.

Tramadol tiene un potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física, incluso con las dosis terapéuticas. 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.

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.

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.

Se han notificado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y/o hiponatremia en pacientes tratados con tramadol. Tramadol debe utilizarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: edad avanzada, género femenino, hiponatremia basal, niveles de sodio en sangre en el límite normal o inferior.

#### Genotipos de CYP2D6:

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6 a su metabolito activo O-desmetiltramadol. 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, puede presentar una mayor exposición a O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia de tramadol y existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Debe tenerse precaución al prescribir tramadol a metabolizadores ultra rápidos conocidos. 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.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal: tramadol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia suprarrenal, ya que los analgésicos opioides pueden disminuir la producción de cortisol.

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

El uso concomitante de opioides, incluyendo tramadol y benzodiazepinas puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, realice la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas en pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Si se toma la decisión de prescribir tramadol concomitantemente con benzodiazepinas, prescribir las dosis efectivas más bajas y optar por la duración mínima del uso concomitante, seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria.

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

El uso concomitante de opioides incluyendo tramadol, con alcohol, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no está recomendado.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene polioxil 40 aceite de castor hidrogenado (Cremophor RH40.)

Contiene sacarina sódica.

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

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

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con 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 simultánea de Tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

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

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

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina la cual puede ser fatal. 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 y clonus ocular inducible.

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 con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo u O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción (ver sección 4.8).

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT<sub>3</sub>) ha producido aumentos del requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresor aditivo del SNC.

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

La administración concomitante de tramadol con otros fármacos de acción central puede potenciar los efectos depresores del SNC.

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

##### **Embarazo**

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, no se recomienda el uso de tramadol 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 el 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 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. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia.

#### Fertilidad

Los datos disponibles no sugieren que tramadol tenga algún efecto sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (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 psicótropos.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

Las 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 del sistema inmune	Rara	Reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
Trastornos endocrinos	No conocida	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)/hiponatremia

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
	Rara	Bradycardia.
Exploraciones complementarias	Rara	Presión arterial aumentada.
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	Mareo
	Frecuente	Cefaleas y somnolencia
	Rara	Parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones involuntarias de los músculos, coordinación anormal, síncope y 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 del metabolismo y de la nutrición	Rara	Alteraciones del apetito
	No conocida	Hipoglucemia Insuficiencia suprarrenal
Trastornos psiquiátricos	Rara	Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad 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 alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, 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 al fármaco, síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo,

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		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 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	Náuseas
	Frecuente	Estreñimiento, sequedad de boca y vómitos.
	Poco frecuente	Arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Reacciones cutáneas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	No conocida	Deficiencia de andrógenos (trastornos eréctiles / eyaculación)
Trastornos musculoesqueléticos	Rara	Debilidad motora
	No conocida	Distonía, hipertonía.
Trastornos hepatobiliares	Rara	En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas con el uso terapéutico de tramadol.
	No conocida	Lesión hepática (hepatocelular, mixta, colestática)
Trastornos renales y urinarios	Rara	Dificultad en la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos generales	Frecuente	Fatiga

\* Dado el riesgo de depresión respiratoria, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observan anomalías, la administración de este fármaco debe interrumpirse y adoptar medidas adecuadas.

#### 4.9. Sobredosis

##### Síntomas

La sobredosis puede ser fatal. 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, sedación, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria, síntomas del síndrome serotoninérgico incluyendo clonus espontáneo, clonus inducido u ocular, agitación, diaféresis, 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  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  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 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  $t_{1/2\alpha}$  de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3 - 4 L/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ( $V_{\delta,\beta} = 203 \pm 40$  L). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20%.

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 hidrocloreuro 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**

Propilenglicol, glicerina, sacarina sódica, sorbato de potasio, sabor de menta líquida, sabor de anís líquido, polioxil 40 aceite de castor hidrogenado (cremophor RH40), sacarosa, agua purificada.

### **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 clorhidrato 100 mg/mL se presenta en caja con frasco de polietileno con tapón gotero de polietileno por 10, 20 o 30 mL.

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**

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

### **8. TITULAR**

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

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

05 de mayo de 2020.

### **10. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61617/FichaTecnica\\_61617.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61617/FichaTecnica_61617.html.pdf) Fecha de revisión: 27/08/2015

INVIMA, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No. 1, Enero de 2015.

INVIMA, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No. 3, Febrero de 2016

Ministerio de Salud de Panamá. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Nota de seguridad de medicamentos 010/CNFV/DFV/DNFD: Riesgo de Depresión respiratoria asociado al clorhidrato de Tramadol. 12 de enero de 2016.

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Oficio No. 5724-2015-PG-egm. 13 de enero de 2016.

SANOFI. COMPANY CORE SAFETY INFORMATION, Tramadol, Version: 2.0, 12-ene-2017.

SANOFI. COMPANY CORE SAFETY INFORMATION, Tramadol, Version: 3.0, 24-ene-2017.

SANOFI. COMPANY CORE SAFETY INFORMATION, Tramadol, Version: 4.0, 10-Mar-2017.

SANOFI. COMPANY CORE SAFETY INFORMATION, Tramadol, Version: 5.0, 14-Sep-2017.

SANOFI. COMPANY CORE SAFETY INFORMATION, Tramadol, Version: 6.0, 08-Nov-2018.

ACTA NO. 23 DE 2019 NUMERAL 3.1.9.6 DE LA SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS DE LA COMISIÓN REVISORA.