



FICHA TÉCNICA

TRAMADOL 100 mg/mL SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

TRAMADOL
100 mg/mL
Solución Oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene:

Tramadol clorhidrato.....100 mg

Excipientes: Propilenglicol, Glicerina, Sacarina sódica, Sorbato de potasio, Sabor de menta líquida, Sabor de anís líquido, Polioxil 40 aceite de castor hidrogenado, Sacarosa cristales, Agua purificada.

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 éste medicamento. Si se utiliza de forma crónica (p.e. durante dos semanas o más) puede producir caries.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y niños a partir de 3 años.

3.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Cada mL de Tramadol solución oral es equivalente a 30 gotas de tramadol clorhidrato.

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 tramadol clorhidrato, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba de otro modo, el medicamento debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Normalmente, la dosis recomendada de tramadol clorhidrato es de 50-100 mg cada 6-8 horas (ver sección 4.1). No se debe exceder de 100 mg de tramadol por toma.

Al prescribirse el tratamiento, deben de indicarse claramente las dosis como número de pulsaciones (1 pulsación = 0,125 mL de solución oral = 12,5 mg de tramadol clorhidrato).

Tabla de equivalencias del número de pulsaciones correspondientes al contenido en mg de tramadol

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

clorhidrato

Número de pulsaciones	Contenido de tramadol clorhidrato
1 pulsación	12,5 mg
2 pulsaciones	25 mg
3 pulsaciones	37,5 mg
4 pulsaciones	50 mg
5 pulsaciones	62,5 mg
6 pulsaciones	75 mg
7 pulsaciones	87,5 mg
8 pulsaciones	100 mg

Población pediátrica

Tramadol está contraindicado en los niños menores de 3 años (ver sección 3.3).

No se recomienda el uso en aquellos pacientes metabolizadores ultrarápidos 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 3.4, 3.8).

Se han notificado casos de sobredosis accidental y casos de metabolizadores rápidos en niños (ver secciones 3.4 “Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6” y 3.9 “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 pulsaciones equivalentes a las dosis (en mg) se debe redondear el número de pulsaciones 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:

Peso del niño	Edad del niño (aproximada)	Dosis habitual por peso del niño y por toma (en pulsaciones)	Dosis máxima por peso del niño y por toma (en pulsaciones)
15 kg - 20 kg	3 – 5 años	1 pulsación	2 pulsaciones
20 kg – 25 kg	5 – 8 años	1 pulsación	3 pulsaciones
25 kg – 35 kg	8 – 11 años	2 pulsaciones	4 pulsaciones
35 kg – 37 kg	11 años	3 pulsaciones	5 pulsaciones
37 kg – 44 kg	11 – 13 años	3 pulsaciones	6 pulsaciones

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

44 kg – 45 kg	≥ 13 años	3 pulsaciones	7 pulsaciones
---------------	-----------	---------------	---------------

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 (ver sección 4.2).

Forma de administración

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

Antes de usar el gotero por primera vez, púlsela varias veces hasta que la solución aparezca. Manipule de acuerdo con las instrucciones de dosificación.

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.

3.3. CONTRAINDICACIONES

Este medicamento no debe administrarse:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1,
- Niños menores de 12 años.
- Tratamiento postoperatorio en niños menores de 18 años de edad después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.
- en caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos,
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 3.5),
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos, a niños menores de 3 años.
- Tramadol puede causar somnolencia o mareo, lo que puede verse aumentado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Si se produce, el paciente no debe conducir o utilizar maquinaria.
- Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.
- Se han encontrado tramadol y sus metabolitos en pequeñas cantidades en la leche materna.

PI: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

Un lactante puede ingerir aproximadamente 0.1% de la dosis administrada a la madre, por lo cual no debe ser ingerido durante la lactancia.

3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tramadol puede administrarse, únicamente con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con 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 sensibles a los opioides, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

El uso concomitante de Tramadol solución oral y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir Tramadol solución oral de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 3.5).

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 3.5), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver sección 3.9), ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

Insuficiencia suprarrenal

En ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 3.5). Este medicamento sólo debe usarse en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epiléptica, si los beneficios superan los riesgos.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Tramadol solución oral

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

sólo debe administrarse durante periodos 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. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Metabolismo del CYP2D6

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizados ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

<u>Población</u>	<u>Prevalencia %</u>
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europa del norte	1 % a 2 %

Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Tramadol solución oral 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.

PI: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6

- La solución debe mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar cualquier riesgo de sobredosis accidental con consecuencias potencialmente mortales (ver sección 3.9).
- Se han notificado casos de pacientes que metabolizan ultra rápido, especialmente en niños.
- Los padres o cuidadores deben ser informados, de la necesidad de supervisar estrechamente al niño, especialmente durante la primera administración, y llamar a un médico o servicio de emergencia si detectan algún signo inusual, incluyendo alteraciones de la consciencia, miosis, vómitos, convulsiones o depresión respiratoria (ver sección 3.9).

Advertencias 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 éste medicamento. Si se utiliza de forma crónica (p.e. durante dos semanas o más) puede producir caries.

En la post-comercialización se han recibido reportes de muertes relacionadas con tramadol en pacientes con historia de comportamiento suicida, trastornos emocionales o abuso de sustancias.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: se puede producir desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con el uso de los productos que contienen tramadol, en particular con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), y triptanos, con fármacos que alteren el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO), y con fármacos que alteren el metabolismo de tramadol (inhibidores de la CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada. El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos, diarrea).

Puede haber abuso de tramadol, caracterizado por el uso indebido con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas; por lo cual los pacientes requieren un monitoreo cuidadoso.

Debe ser prescrito con precaución en pacientes que sufren de trastornos emocionales o depresión, que utilizan tranquilizantes o antidepresivos, en aquellos que consumen alcohol en exceso, ya que estos potencian el efecto depresor del SNC, depresión respiratoria y muerte. Así también, estas consecuencias se presentan debido a la sobredosis.

Se recomienda a los profesionales de salud: No prescribir tramadol a pacientes con tendencia suicida o propensos a la adicción. Así también, advertir a los pacientes de no exceder la dosis recomendada debido a que hacerlo puede llevar a depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria y muerte.

Insuficiencia suprarrenal

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más a menudo después de su uso mayor a un mes. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir signos y síntomas no específicos como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, se debe confirmar con pruebas diagnósticas lo antes posible. Si se

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PIL_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

diagnostica insuficiencia suprarrenal, tratar con dosis de reposición fisiológicas de corticosteroides. Retirar el tratamiento opiáceo del paciente para que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticosteroides hasta que la función suprarrenal se normalice. Pueden probarse otros opiáceos, ya que en algunos casos se informó del uso de un opiáceo diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como el más probable de estar asociado con insuficiencia suprarrenal.

Riesgos derivados del uso concomitante con benzodiazepinas u otros depresores del SNC:

El uso concomitante de Tramadol con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes e hipnóticos no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos y alcohol), puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para su uso en pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el medicamento, en comparación con el uso de analgésicos opioides solos. Debido a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos.

Si se toma la decisión de prescribir una benzodiazepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opiáceo, prescribir las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante. En los pacientes que ya reciben un analgésico opiáceo, prescribir una dosis inicial más baja de benzodiazepina u otro depresor del SNC que la indicada en ausencia de un opiáceo, y valorar basándose en la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opioide en un paciente que ya está tomando una benzodiazepina u otro depresor del SNC, prescribir una dosis inicial más baja del analgésico opioide y valorar basándose en la respuesta clínica. Seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Asesorar tanto a los pacientes como a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se usa tramadol con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Aconseje a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria pesada hasta que los efectos del uso concomitante con benzodiazepina u otro depresor del SNC, se hayan determinado. Examine a los pacientes en busca de un riesgo de trastornos por uso de sustancias, incluyendo abuso y uso indebido de opiáceos, y advierta sobre el riesgo de sobredosis y muerte asociados con el uso de otros depresores del SNC, incluyendo alcohol y drogas ilícitas.

Metabolismo ultrarrápido de tramadol y otros factores de riesgo para la depresión respiratoria que amenazan la vida en niños:

Se han reportado casos de depresión respiratoria que amenazaron la vida y otros que ocasionaron la muerte, en niños que recibieron tramadol. El tramadol y la codeína están sujetos a una variabilidad en el metabolismo basada en el genotipo CYP2D6, que puede conducir a una mayor exposición a un metabolito activo. Según los informes posteriores a la comercialización con tramadol o con codeína, los niños menores de 12 años pueden ser más susceptibles a los efectos depresores respiratorios del tramadol. Además, los niños con apnea obstructiva del sueño que son tratados con opioides para el dolor post amigdalectomía y/o adenoidectomía, pueden ser particularmente sensibles a su efecto depresivo respiratorio. Debido al riesgo de muerte y depresión respiratoria potencialmente mortal:

- Tramadol está contraindicado para todos los niños menores de 12 años.
- Tramadol está contraindicado para el manejo postoperatorio en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

- Evite el uso de Tramadol en adolescentes de 12 a 18 años de edad que tengan otros factores de riesgo que puedan aumentar su sensibilidad a los efectos depresores respiratorios del tramadol, a menos que los beneficios superen los riesgos. Los factores de riesgo incluyen afecciones asociadas con la hipoventilación, como el estado postoperatorio, apnea obstructiva del sueño, obesidad, enfermedad pulmonar grave, enfermedad neuromuscular y el uso concomitante de otros medicamentos que causan la depresión respiratoria.
- Al igual que con los adultos, al prescribir opioides para adolescentes, los profesionales de la salud deben elegir la dosis efectiva más baja por el período más breve e informar a los pacientes y cuidadores acerca de estos riesgos y los signos de sobredosis de opioides.

Madres que se encuentran dando de lactar:

Tramadol está sujeto al mismo metabolismo polimórfico que la codeína, por lo que los metabolizadores ultrarrápidos de los sustratos de CYP2D6 están potencialmente expuestos a niveles de 0-desmetiltramadol (M1) que ponen en peligro la vida. Se informó al menos una muerte de un lactante que estuvo expuesto a altos niveles de morfina en la leche materna porque la madre era metabolizadora ultrarrápida de codeína. Un bebé que es amamantado por una madre metabolizadora ultrarrápida que toma Tramadol podría estar potencialmente expuesto a altos niveles de M1 y experimentar depresión respiratoria potencialmente mortal. Por este motivo, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Tramadol .

Variabilidad genética CYP2D6: metabolizador ultrarrápido:

Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos debido a un genotipo específico de CYP2D6 (las duplicaciones de genes se indican como *1/*1xN o *1/*2xN). La prevalencia de este fenotipo CYP2D6 varía ampliamente y se ha estimado en 1 a 10% para las personas de raza blanca (europeos, norteamericanos), 3 a 4% para las personas de raza negra (afroamericanos), 1 a 2% para las personas asiáticas orientales (chinos, japoneses, coreanos), y puede ser superior al 10% en ciertos grupos raciales/étnicos (es decir, en Oceanía, África del Norte, Oriente Medio, judíos Ashkenazi y puertorriqueños). Estas personas convierten el tramadol en su metabolito activo, 0-desmetiltramadol (M1), más rápida y completamente que otras personas. Esta rápida conversión resulta en niveles séricos de M1 más altos de lo esperado. Incluso en regímenes de dosificación etiquetados, las personas que son metabolizadores ultrarrápidos pueden tener depresión respiratoria mortal o potencialmente mortal, o experimentar signos de sobredosis (como somnolencia extrema, confusión o respiración superficial). Por lo tanto, las personas que son metabolizadores ultrarrápidos no deben usar Tramadol .

Uso En Poblaciones Específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tramadol en pacientes pediátricos.

Se ha producido depresión respiratoria que ponen en peligro la vida y en algunos causó la muerte en niños que recibieron tramadol. En algunos de los casos reportados, estos eventos se realizaron después de una amigdalectomía y/o una adenoidectomía, y uno de los niños tenía evidencia de ser un metabolizador ultrarrápido de tramadol (es decir, varias copias del gen para el citocromo P450 isoenzima 2D6). Los niños con apnea del sueño pueden ser particularmente sensibles a los efectos depresores respiratorios del tramadol.

Debido al riesgo de muerte y depresión respiratoria potencialmente mortal:

- Tramadol está contraindicado para todos los niños menores de 12 años.
- Tramadol está contraindicado para el manejo postoperatorio en pacientes pediátricos menores de 18 años después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.
- Evite el uso de Tramadol en adolescentes de 12 a 18 años de edad que tengan otros factores de

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

riesgo que puedan aumentar su sensibilidad a los efectos depresores respiratorios del tramadol, a menos que los beneficios superen los riesgos. Los factores de riesgo incluyen afecciones asociadas con la hipoventilación, como el estado postoperatorio, apnea obstructiva del sueño, obesidad, enfermedad pulmonar grave, enfermedad neuromuscular y uso concomitante de otros medicamentos que causan depresión respiratoria.

3.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Tramadol solución oral no debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver sección 3.3).

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 inhibidores de la MAO en los 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 solución oral .

La administración concomitante de Tramadol solución oral con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 3.8).

El uso concomitante de Tramadol solución oral con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir (ver sección 3.4).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático), no son de esperar interacciones de relevancia clínica. La administración concomitante o previa de carbamacepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y 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 (IRSN), 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 3.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C 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

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

(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 CYP34A, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción (ver sección 3.8).

En un número limitado de estudios, la administración pre o posquirúrgica del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT3), aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posquirúrgico.

Benzodiacepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol y otros sedantes e hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos y otros opioides, aumenta el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para su uso en pacientes para los que las opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Seguir de cerca a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

Medicamentos serotoninérgicos:

El uso concomitante de opioides con otros medicamentos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, triptanos, antagonistas del receptor 5-HT3, medicamentos que afectan al sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (aquellos destinados a tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso); ha dado como resultado el síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, observe cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda tramadol si se sospecha síndrome de serotonina.

3.6. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, la 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 solución oral no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Tramadol, administrado antes o durante el parto, no afecta a la contracción uterina.

En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que en general no son clínicamente relevantes. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

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.

- Resumen de riesgos:

Tramadol solución oral no se recomienda para medicación obstétrica preoperatoria o para analgesia posterior al parto en madres lactantes debido a que su seguridad en bebés y recién nacidos no ha sido estudiada. El tramadol y su metabolito, 0-desmetiltramadol (M1), están presentes en la leche humana. No hay información sobre los efectos del medicamento en el lactante amamantado ni sobre los efectos del medicamento en la producción de leche.

El metabolito M1 es más potente que el tramadol en la unión del receptor opioide mu. Los estudios publicados han informado de tramadol y M1 en calostro con la administración de tramadol a madres lactantes en el período postparto temprano. Las mujeres que son metabolizadores ultrarrápidos de tramadol pueden tener niveles séricos de M1 más altos de lo esperado, lo que podría llevar a niveles más altos de M1 en la leche materna que pueden ser peligrosos en sus bebés amamantados. En mujeres con metabolismo normal de tramadol, la cantidad de tramadol secretada en la leche materna es baja y depende de la dosis. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluido el exceso de sedación y la depresión respiratoria en un bebé amamantado, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Tramadol solución oral.

- Consideraciones clínicas:

Si los bebés están expuestos a Tramadol solución oral a través de la leche materna, deben ser monitoreados para detectar sedación excesiva y depresión respiratoria. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en lactantes amamantados cuando se detiene la administración materna de un analgésico opioide, o cuando se detiene la lactancia.

- Datos:

Después de una dosis única intravenosa de 100 mg de tramadol, la excreción acumulada en la leche materna dentro de las 16 horas posteriores a la dosis fue de 100 mcg de tramadol (0,1% de la dosis materna) y 27 mcg de M1.

Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere que tramadol influya en la fertilidad.

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

3.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

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 solución oral, 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.

3.8. REACCIONES ADVERSAS

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

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PIL_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$, $<1/100$

Raras: $\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$

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.

No conocida: hipo

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 3.5), 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 3.4. y 3.5).

PI: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

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). Éstas 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.

Experiencia post-marketing

Síndrome serotoninérgico, insuficiencia suprarrenal.

Deficiencia de andrógenos: El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamohipofisis-

PI: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

gonadal, lo que conduce a la deficiencia de andrógenos que puede manifestarse como disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Se desconoce el papel causal de los opioides en el síndrome clínico del hipogonadismo debido a que los diversos factores médicos, físicos, de estilo de vida y psicológicos desencadenantes del estrés que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no han sido adecuadamente controlados en los estudios realizados hasta la fecha. Los pacientes que presenten síntomas de deficiencia de andrógenos deben someterse a una evaluación de laboratorio.

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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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, 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 .

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides; código ATC: N02 AX02.

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

PI: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

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, nalbufina, petidina o dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (un máximo de 400 mg por día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver sección 3.2).

4.2. 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%.

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 los seres 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

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PIL_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado once metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2- 4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 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 de aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede prolongarse aproximadamente 1,4 veces.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango 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 O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y menores de esa edad.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descrito completamente. La información de los estudios, que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 se incrementa de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

4.3. 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 al rango terapéutico, 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, y los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

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 retraso en la apertura de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos y hembras no se vio 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 tramadol clorhidrato 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.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1. LISTA DE EXCIPIENTES

*Propilenglicol,
Glicerina, Sacarina sódica,
Sorbato de potasio,
Sabor de menta líquida,
Sabor de anís líquido,
Polioxil 40 aceite de castor hidrogenado,
Sacarosa cristales,
Agua purificada.*

5.2. INCOMPATIBILIDADES

No procede.

5.3. TIEMPO DE VIDA ÚTIL

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

5.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5. NATURALEZA y CONTENIDO DEL ENVASE

TRAMADOL 100mg/mL Solución Oral, caja con frasco gotero de polietileno de baja densidad color blanco x 10, 20 y 30 mL

5.6. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguna en especial.

PI: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL_HCL_SLN_ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832



FICHA TÉCNICA

6. REFERENCIA

AEMPS

Tioner 100 mg/ml solución oral

Titular: Aristo Pharma Iberia, S.L.Reg: 62015

Revisión: 04/2021

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62015/FT_62015.html

Alerta R.D.N° 11328/2011/SET 2011

Alerta R.D.N° 7292/2017/AGO 2017

Alerta R.D.N° 9379-2018/ DIC 2018

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 3.0

10/06/2021

PI: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178846
Annotated: VV-LBL-0178831

PIL ASOCIADO: PE_TRAMADOL HCL_SLN ORAL_100MG-ML_PI_L
Clean: VV-LBL-0178847
Annotated: VV-LBL-0178832