

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tioner 100 mg/ml solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de la solución oral (equivalente a 8 pulsaciones) en frasco con bomba dosificadora, contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.

#### Excipientes con efecto conocido

1 ml de la solución oral contiene 200 mg de sacarosa (ver sección 4.4), 1 mg de hidroxistearato de macroglicol y 150 mg de propilenglicol (E-1520).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### **Composición cualitativa y cuantitativa**

#### Excipiente(s) con efecto conocido

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente, ligeramente viscosa de incolora a amarillenta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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 hidroclicloruro de tramadol, 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 hidroclicloruro de tramadol es de 50-100 mg cada 6-8 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 pulsaciones (1 pulsación = 0,125 ml de solución oral = 12,5 mg de hidrocloreuro de tramadol).

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

Número de pulsaciones	Contenido de hidrocloreuro de tramadol
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 esta contraindicado en los niños menores de 3 años (ver sección 4.3).

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 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 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:

<b>Peso del niño</b>	<b>Edad del niño (aproximada)</b>	<b>Dosis habitual por peso del niño y por toma (en pulsaciones)</b>	<b>Dosis máxima por peso del niño y por toma (en pulsaciones)</b>
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
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 5.2).

### Forma de administración

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

Antes de usar la bomba dosificadora por primera vez, púlsela varias veces hasta que la solución aparezca.

Sostenga el recipiente (cuchara, vaso, etc.) bajo el orificio de la bomba dosificadora y manipúlela de acuerdo a 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.

### **4.3. Contraindicaciones**

Este medicamento no debe administrarse:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
  - en caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótrpos,
  - en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5),
  - 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.

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

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.

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver sección 4.9), ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

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 4.5). 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, Tioner 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:

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

Tioner 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.

### **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 4.9).
- 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 4.9).

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

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene hidroxistearato de macroglicerol.

Este medicamento contiene 150 mg de propilenglicol (E-1520) en 1 ml de solución.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 1 ml de solución; esto es esencialmente "exento de sodio".

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

Tioner 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 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 Tioner.

La administración concomitante de Tioner con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

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 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 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 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 4.8).

En un número limitado de estudios, la administración pre o posquirúrgica del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT<sub>3</sub>), aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posquirúrgico.

## 4.6. Fertilidad, 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, Tioner 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 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

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.

## 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 Tioner, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótrópos.

## 4.8. Reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

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

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$

Muy raras:  $<1/10.000$

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). 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 hepato biliares*

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, 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 Tioner.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. 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  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , 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 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 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.

### 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 ( $V_{\delta,B}=203 \pm 40$  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 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  $t_{1/2,B}$  (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  $t_{1/2B}$  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.

### **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 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 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 hidrocloreto de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/Kg. de peso) y un incremento de tumores pulmonares (significativo pero no dosis dependiente) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Contiene sacarosa, sorbato potásico (E 202), glicerol (E-422), ciclamato sódico, propilenglicol (E-1520), hidroxistearato de macroglicerol, sacarina sódica, esencia de menta, sabor a anís y agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años

Después de abierto: 12 meses.

Mantenga el envase bien cerrado.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Para las condiciones de conservación una vez abierto, ver la sección 6.3.

El frasco cerrado, no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Se presenta en envase de vidrio con bomba dosificadora conteniendo 30 ml de solución.

### **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**

Aristo Pharma Iberia, S.L.

C/ Solana, 26

28850, Torrejón de Ardoz

Madrid. España

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

62015

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

Fecha de la primera autorización: 22/12/1998

Fecha de la última renovación: Abril /2010

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

Agosto 2018