

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zytram 150 mg comprimidos de liberación prolongada  
Zytram 200 mg comprimidos de liberación prolongada  
Zytram 300 mg comprimidos de liberación prolongada  
Zytram 400 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zytram 150 mg: Cada comprimido contiene 150 mg de hidroclicloruro de tramadol  
Zytram 200 mg: Cada comprimido contiene 200 mg de hidroclicloruro de tramadol  
Zytram 300 mg: Cada comprimido contiene 300 mg de hidroclicloruro de tramadol  
Zytram 400 mg: Cada comprimido contiene 400 mg de hidroclicloruro de tramadol

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,40 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2,00 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2,40 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,40 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con una longitud aproximada de 13 mm, marcados con T 150 en una cara.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con una longitud aproximada de 15 mm, marcados con T 200 en una cara.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con una longitud aproximada de 17 mm, marcados con T 300 en una cara.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con una longitud aproximada de 19 mm, marcados con T 400 en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

Estos comprimidos están indicados en adultos y adolescentes de 12 años o mayores.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis deberá ajustarse según la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Debe elegirse en general la dosis más baja eficaz para la analgesia. La dosificación adecuada para cualquier paciente es la que controla el dolor sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables durante un período completo de 24 horas.

En aquellos pacientes que recibían previamente tratamiento con tramadol de liberación inmediata se debe calcular la dosis total diaria, y comenzar con la dosis más próxima al rango de Zytram. Se recomienda ajustar progresivamente a los pacientes hacia la dosis más alta, con el fin de minimizar los efectos secundarios transitorios. La necesidad de tratamiento continuado debe ser valorada a intervalos regulares en

caso de haberse notificado síntomas de abstinencia y dependencia (ver sección 4.4). La dosis total diaria no debe exceder de 400 mg, excepto en circunstancias clínicas especiales.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: La dosis inicial habitual es de un comprimido de 150 mg al día. Si no se consigue alivio del dolor, la dosis se ajustará elevándola hasta que el dolor remita.

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.

Puesto que tramadol se elimina sólo muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, normalmente no es necesaria una administración posterior a la diálisis para mantener la analgesia.

Población pediátrica menor de 12 años de edad: No se recomienda su uso en niños menores de 12 años.

#### Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos se deben tomar a intervalos de 24 horas y deben tragarse enteros, sin romperlos, machacarlos o masticarlos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al tramadol, o a alguno de los excipientes del medicamento incluidos en la sección 6.1. Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúen a nivel central, opioides o sustancias psicotrópicas. No debe administrarse tramadol en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, o durante las dos primeras semanas tras su retirada.

Tramadol no debe utilizarse durante el tratamiento de retirada de narcóticos.

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

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides.

Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia o susceptibilidad a convulsiones; con insuficiencia hepática o renal grave; en presencia de traumatismo craneal; con aumento de la presión intracraneal; con depresión respiratoria; en caso de shock.

El uso concomitante de Tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se decide prescribir Tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

Con el uso de este medicamento el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y requerir subidas de dosis progresivas para controlar el dolor, también puede desarrollar dependencia psíquica, así como, desarrollar síndrome de abstinencia al interrumpir de manera abrupta el tratamiento, , en especial después del uso a largo plazo. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Existe la posibilidad de abuso y desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluyendo tramadol. Debido a este potencial, debe revisarse regularmente la necesidad clínica de un tratamiento analgésico continuado. El tratamiento debe ser durante cortos periodos de tiempo y bajo una estricta supervisión médica. Los comprimidos deben utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Tramadol, no es adecuado como sustitutivo en pacientes opiáceo-dependientes y, aunque es un agonista opiáceo, no suprime los síntomas de abstinencia a la morfina.

Se han notificado convulsiones epilépticas a dosis terapéuticas. Este riesgo puede aumentar con dosis que excedan el límite superior de la dosificación diaria habitual. Los pacientes con historial de epilepsia o aquellos susceptibles de convulsiones epilépticas deben ser tratados con tramadol únicamente en aquellos casos en que se considere estrictamente necesario. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados con tramadol y medicación concomitante, que puede disminuir el umbral convulsivo (ver sección 4.5).

#### Síndrome serotoninérgico

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

#### Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides ocasionalmente pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere vigilancia y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p.ej. dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

#### *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 metabolizador extensivo o 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 :

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa ) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Población pediátrica

##### *Uso post-operatorio 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.

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

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. La dosis y duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4). Medicamentos que deprimen el SNC incluyen, aunque no se limitan a: otros opioides (incluyendo antitusivos y terapia de sustitución), ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluyendo benzodiazepinas), antipsicóticos, antidepresivos, fenotiazinas y el alcohol.

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 bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento simultáneo con carbamazepina puede acortar el efecto analgésico del tramadol, debido a una reducción en los niveles plasmáticos de tramadol y de su metabolito activo.

La administración de tramadol conjuntamente con cimetidina se asocia a una pequeña prolongación de la semivida del tramadol, aunque no se considera clínicamente relevante.

La administración conjunta de tramadol y ritonavir puede incrementar la concentración plasmática de tramadol y potenciar su toxicidad.

Raramente se ha observado toxicidad digitalica tras el tratamiento combinado de digoxina con tramadol.

Agonistas/antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): pueden reducir el efecto analgésico del tramadol, que es un agonista puro, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia.

Se han comunicado casos de interacción con anticoagulantes cumarínicos, con un aumento del INR (International Normalized Ratio), por lo que debe iniciarse con precaución el tratamiento con tramadol en pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

El efecto analgésico del tramadol está parcialmente mediado por una inhibición en la recaptación de norepinefrina y un favorecimiento de la liberación de serotonina (5-HT). En estudios en pre- y postoperatorio, la administración de ondansetrón, antagonista antiemético 5-HT<sub>3</sub>, incrementó la demanda de tramadol en pacientes con dolor post-operatorio.

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

##### Embarazo

No se dispone de evidencias adecuadas para valorar la seguridad de tramadol en mujeres gestantes. Los estudios realizados en animales muestran toxicidad reproductiva pero no efectos teratogénicos (ver sección 5.3). El tramadol atraviesa la barrera placentaria. El uso continuado de hidrocloreuro de tramadol durante el embarazo puede resultar en síndrome de abstinencia en el recién nacido, por lo que el tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo.

El tramadol, administrado antes o durante el alumbramiento no afecta la contractilidad uterina. En los neonatos, debe tenerse en cuenta que puede inducir alteraciones en la función respiratoria, aunque éstas no se han considerado clínicamente relevantes.

##### 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

No se disponen de estudios de fertilidad en humanos con tramadol.

Los datos de vigilancia poscomercialización no describen suficientemente el efecto del tramadol sobre la fertilidad humana.

En estudios con animales no se ha notificado ningún efecto sobre la fertilidad con tramadol (ver sección 5.3).

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

El tramadol puede causar somnolencia, visión borrosa y mareos, que puede acentuarse con la ingestión de alcohol u otros depresores del SNC. El paciente no deberá conducir ni manejar máquinas si padece estos efectos.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Para clasificar las reacciones adversas se sigue la siguiente clasificación:

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)

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad Reacción alérgica Respuesta anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Disminución del apetito		Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones Pesadillas Labilidad afectiva Estado de ánimo eufórico Disforia Descenso de la actividad Percepción distorsionada Confusión Dependencia del fármaco		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Somnolencia	Cefalea	Parestesia Hiperactividad psicomotora Alteración cognitiva Alteración sensorial Afectación de la percepción Convulsiones		Síndrome de apnea del sueño Síndrome serotoninérgico
Trastornos oculares				Visión borrosa		
Trastornos cardiacos			Palpitaciones Taquicardia	Bradicardia		
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática Hipotensión Colapso circulatorio	Hipertensión Rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea Empeoramiento del asma Depresión respiratoria Broncoespasmo Sibilancias		Hipo
Trastornos gastro-	Náuseas	Vómitos Sequedad de	Arcadas Estreñimiento	Diarrea		

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
intestinales		boca	Molestias abdominales			
Trastornos hepato-biliares					Incremento de los enzimas hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Prurito Rash Urticaria	Angioedema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios				Alteración de la micción Disuria Retención urinaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					Síndrome de abstinencia que puede incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitación</li> <li>• Ansiedad</li> <li>• Nerviosismo</li> <li>• Insomnio</li> <li>• Hiperkinesia</li> <li>• Temblor</li> <li>• Síntomas gastrointestinales</li> </ul>	Astenia

### Población pediátrica

El síndrome de abstinencia neonatal puede ocurrir en niños nacidos de madres que toman tramadol, sin embargo, se desconoce la frecuencia (ver sección 4.6).

Puesto que los comprimidos se fabrican con una matriz insoluble de la que se libera de forma gradual el principio activo, el paciente puede observar dicha matriz en las heces.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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>.

### Población pediátrica

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

Los síntomas por sobredosis son los propios de otros analgésicos opiáceos e incluyen miosis, vómitos, colapso circulatorio, sedación y coma, convulsiones y depresión respiratoria que puede, en casos severos, producir un desenlace mortal.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

### Tratamiento

Se debe mantener una vía aérea permeable. Los antagonistas opioides puros como naloxona son antídotos específicos frente a los síntomas de la sobredosis de opioides inducida por tramadol, por lo que no antagonizan el efecto inhibitorio de tramadol sobre la recaptación de MAO o los efectos sobre la liberación de serotonina. Se deberán emplear otras medidas de soporte, en caso necesario. Deberá utilizarse la naloxona para revertir la depresión respiratoria; y diazepam para controlar las convulsiones. En caso de ingestión oral de una sobredosis, se deberá considerar el uso de carbón activado si el paciente se presenta menos de una hora después de la ingestión de tramadol, siempre y cuando puedan ser protegidas las vías respiratorias del paciente.

Aunque pueda parecer razonable asumir que administrar más tarde el carbón activado podría resultar beneficioso para formas de liberación prolongada y fármacos de lento vaciado gástrico, no existen evidencias clínicas que sustenten esto.

El tramadol se elimina mínimamente por hemodiálisis o hemofiltración. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda por tramadol sólo mediante hemodiálisis o hemofiltración no se considera adecuado para una desintoxicación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, Otros opioides, código ATC N02AX02

#### Mecanismo de acción

Tramadol es un fármaco analgésico de acción central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores opiáceos  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con una mayor afinidad por el receptor  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

#### 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

Tras la administración oral de una dosis única, el tramadol se absorbe casi por completo y su biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 70%.

### Biotransformación

Tramadol se metaboliza principalmente por CYP2D6 al metabolito activo O-desmetiltramadol (M1), que ha demostrado poseer actividad analgésica en roedores, y también via CYP3A4 al metabolito N-desmetilado. Estos metabolitos pueden sufrir más reacciones de sulfatación y glucuronidación. La inhibición de uno o ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 implicadas en la biotransformación de tramadol, puede afectar a las concentraciones plasmáticas de tramadol o de su metabolito activo.

### Eliminación

La semivida de eliminación del tramadol es de unas 6 horas aunque se prolonga a aproximadamente 16 horas tras la absorción prolongada del comprimido de liberación prolongada de tramadol.

El tramadol y sus metabolitos son excretados casi en su totalidad en la orina.

### Linealidad/no linealidad

La dosificación frecuente de formas de dosificación convencionales conduce a una acumulación de concentraciones plasmáticas que es mayor de lo que se predeciría a partir de datos de dosis única. Esto se considera una consecuencia de la saturación de las enzimas hepáticas responsables del metabolismo del tramadol. A partir de formulaciones de liberación prolongada, como resultado de la liberación controlada de tramadol, las enzimas en el hígado no están sujetas a saturación y se observa una acumulación lineal de concentraciones plasmáticas después de una dosificación regular una o dos veces al día.

Tras la administración de un comprimido de 200 mg de Zytram en ayunas, se obtuvo una concentración pico media en plasma ( $C_{max}$ ) de 192 ng.ml<sup>-1</sup>. Esto se asoció a una mediana de  $t_{max}$  de 6 horas (rango de 4-8 horas). La disponibilidad de tramadol del comprimido Zytram 200 mg fue completa cuando se comparó con la solución de tramadol 100 mg de liberación inmediata, tras un ajuste en la dosificación. En presencia de alimento, se mantuvieron las propiedades de disponibilidad y de liberación controlada de Zytram comprimidos, sin evidencia de pérdida de la dosis.

Un estudio de proporcionalidad de dosis única ha confirmado una respuesta farmacocinética lineal (en relación con el tramadol y el O-desmetiltramadol) tras la administración de comprimidos de 200 mg, 300 mg y 400 mg. Un estudio del estado de equilibrio ha confirmado bioequivalencia de la dosis ajustada de los comprimidos de 150 mg y 200 mg administrado una vez al día. Este estudio también confirmó que el comprimido Zytram de 150 mg ofrecía una concentración pico y un grado de disponibilidad del tramadol equivalente a una cápsula de liberación inmediata de 50 mg administrada cada 8 horas. En base a ello, se recomienda que los pacientes tratados con tramadol de liberación inmediata sean cambiados inicialmente a la dosis de Zytram comprimidos más cercana a la dosis diaria. Puede ser necesario un ajuste de dosis más adelante.

Un estudio posterior del estado de equilibrio ha demostrado que los comprimidos de tramadol 50 mg de liberación inmediata, administrados cada 6 horas, proporcionaron concentraciones en plasma superiores a las que se hubieran esperado tras la administración de una sola dosis. Esta observación concuerda con una eliminación no lineal de la sustancia. Por el contrario, las concentraciones en plasma de Zytram comprimidos 200 mg administrado una vez al día coincidieron con los datos de una sola dosis, confirmando que la liberación controlada del tramadol de Zytram minimiza la no linealidad asociada a las preparaciones de liberación más rápida. Las concentraciones en plasma más previsibles pueden llevar a un proceso de ajuste de dosis más controlable.

### Población pediátrica

La farmacocinética del tramadol y del O-desmetiltramadol después de la administración oral de dosis única y de dosis múltiples a sujetos de 1 año a 16 años, se ha observado que es generalmente similar a la de los

adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad entre sujetos de 8 años y menores de esa edad.

En niños menores de 1 año de edad, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol, pero no se ha caracterizado completamente. La información de los estudios que incluyen este grupo de edad indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 aumenta continuamente en neonatos, y se supone que los niveles adultos de actividad de CYP2D6 se alcanzan aproximadamente con 1 año de edad. Además, los sistemas inmaduros de glucuronidación y la función renal inmadura pueden provocar una eliminación lenta y acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año de edad.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Genotoxicidad

El tramadol no fue genotóxico en un ensayo de mutación bacteriana, un ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro ni en el ensayo de micronúcleos de ratón in vivo. Sin embargo, se han notificado resultados genotóxicos positivos en la literatura para el ensayo de linfoma de ratón solo en presencia de activación metabólica. En general, el peso de la evidencia indica que el tramadol no representa un riesgo genotóxico para los humanos.

#### Carcinogenicidad

El tramadol administrado por vía oral diariamente a ratas y ratones durante 2 años no mostró carcinogenicidad.

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han observado efectos del tramadol sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas. En un estudio del desarrollo en la rata se observaron malformaciones fetales en presencia de toxicidad y mortalidad maternas. No se observaron efectos en el desarrollo en ratas a 20 mg/kg/día cuando las concentraciones plasmáticas de tramadol y O-desmetiltramadol fueron de 2,1 y 2,0 veces la C<sub>max</sub> media estimada a nivel clínico y 0,6 y 0,7 veces el AUC<sub>t</sub> medio estimado a nivel clínico a la dosis máxima recomendada de Zytram 400 mg una vez al día. Cuando ratas hembra fueron tratadas durante el periodo de gestación y lactancia se produjo un aumento de la mortalidad de las crías y una disminución de su peso durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre de 60 mg/kg/día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido:

Aceite vegetal hidrogenado  
Talco  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 4000

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30° C

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

- a) Blíster de PVC con lámina de aluminio (que contienen 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ó 100 comprimidos).
- b) Frasco de polipropileno con tapa de polietileno (que contienen 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ó 100 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna.

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

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.  
Bahía de Pollensa, 11  
28042 Madrid. España

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

Zytram 150 mg comprimidos de liberación prolongada: 63130  
Zytram 200 mg comprimidos de liberación prolongada: 63131  
Zytram 300 mg comprimidos de liberación prolongada: 63132  
Zytram 400 mg comprimidos de liberación prolongada: 63133

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

Primera autorización: Mayo 2000

Última renovación: Noviembre 2007

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

Julio 2021