

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Normon 100 mg/2 ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de tramadol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Una ampolla de 2 ml contiene 0,784 mg de sodio (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora o ligeramente 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 hidrocloreuro 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*

En dolores intensos la dosis inicial es normalmente de 100 mg. Durante la primera hora, después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 4-6 horas (ver sección 5.1).

##### *Población pediátrica*

Los adolescentes mayores de 12 años pueden seguir recomendaciones de adultos.

Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidrocloreuro de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). Tramadol está contraindicado en niños menores de 3 años (ver sección 4.3).

Se debe usar la dosis efectiva más baja que proporcione alivio del dolor.

No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocloreuro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocloreuro de tramadol (la opción que sea menor) (ver sección 5.1.).

No se recomienda el uso de tramadol 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 y 4.8).

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

#### *Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

#### Forma de administración

El medicamento debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse diluido por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada. Para ver las instrucciones de la dilución de este medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### **Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento**

**Antes de iniciar el tratamiento con tramadol, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).**

#### Duración de la administración

Este medicamento no se debe administrar 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 psicótropos,
- 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

##### **Trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)**

La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO), como tramadol. El uso repetido de tramadol puede provocar un trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de [nombre del producto] puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., de presión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2).

Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

##### **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.

##### **Metabolismo del CYP2D6**

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

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

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

### **Uso postoperatorio en niños**

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

### **Niños con deterioro de la función respiratoria**

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

### Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6

- 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).

Tramadol debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

### 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 2 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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

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

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con 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.

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

El uso concomitante de tramadol con medicamentos sedantes como las benzodicepinas 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 4.4).

**El uso concomitante de tramadol con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar de presión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.**

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 carbamazepina (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 provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 isoniácida 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 (ver sección 5.3).

Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol 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 (ver sección 5.3).

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

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

## **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.

Frecuencia 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.

Frecuencia no conocida: hipo

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.)

Frecuencia indeterminada: Síndrome serotoninérgico.

### *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 disminuída, 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, 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 músculo-esqueléticos 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.

### **Dependencia farmacológica**

**El uso repetido de Tramadol puede provocar dependencia farmacológica, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).**

#### 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 tramadol.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides; código ATC: N02AX02

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la 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, nalbupina, petidina o dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (un máximo de 400 mg por día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver sección 4.2).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Después de la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y completamente: se alcanza el pico de concentración sérica ( $C_{max}$ ) después de 45 min, y la biodisponibilidad es de casi el 100%.

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, la disminución de las concentraciones plasmáticas se realiza de acuerdo a una fase inicial de distribución breve seguida de una fase de eliminación más lenta hacia los tejidos pertenecientes al compartimento periférico. Una hora después de la inyección de 100 mg de tramadol, las concentraciones séricas se sitúan entre 400-500 ng/ml. 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  $t_{1/2B}$  (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.

### 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**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

#### 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  $C_{max}$  media estimada a nivel

clínico y 0,6 y 0,7 veces el AUCt media estimada a nivel clínico a la dosis máxima recomendada de 400 mg de tramadol 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

Acetato de sodio y agua para inyección.

### 6.2. Incompatibilidades

Se ha visto que este medicamento es incompatible (inmiscible) con las soluciones inyectables de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, piroxicam, salicilatos, flunitrazepam, midazolam y trinitrato glicerilo.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en envases con 5 y 100 ampollas de vidrio de tipo I.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## Instrucciones de manipulación

### Cálculo del volumen de inyección

- 1) Calcule la dosis total de hidrocloreto de tramadol (mg) requerida: peso corporal (Kg) × dosis (mg/Kg).
- 2) Calcular el volumen (ml) de la solución diluida para ser inyectada: dividir la dosis total (mg) entre una concentración apropiada de solución (mg/ml; ver tabla debajo).

**Tabla:** Dilución de Tramadol Normon 100 mg/2 ml solución inyectable y para perfusión

Concentración de solución inyectable diluida (mg de hidrocloreto de tramadol/ ml)	Tramadol Normon 100 mg/2 ml solución inyectable y para perfusión + disolvente añadido
25,0 mg/ml	2 ml + 2 ml
16,7 mg/ml	2 ml + 4 ml

12,5 mg/ml	2 ml + 6 ml
10,0 mg/ml	2 ml + 8 ml
8,3 mg/ml	2 ml + 10 ml
7,1 mg/ml	2 ml + 12 ml
6,3 mg/ml	2 ml + 14 ml
5,6 mg/ml	2 ml + 16 ml
5,0 mg/ml	2 ml + 18 ml

De acuerdo a sus cálculos, diluya el contenido de la ampolla de hidroclicloruro de tramadol añadiendo la cantidad adecuada de disolvente, mezcle y administre el volumen calculado de solución diluida. Descarte la solución inyectable restante.

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

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

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

63.734

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

Fecha de la primera autorización: 12/03/2001

Fecha de la última renovación: 21/12/2010

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

Mayo 2024