FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Retard Viatris 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Tramadol Retard Viatris 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Tramadol Retard Viatris 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de hidrocloruro de tramadol.
Cada comprimido contiene 150 mg de hidrocloruro de tramadol.
Cada comprimido contiene 200 mg de hidrocloruro de tramadol.

Excipiente con efectos conocido:
Cada comprimido de 100 mg contiene 0,19 mg de lactosa.
Cada comprimido de 150 mg contiene 0,29 mg de lactosa.
Cada comprimido de 200 mg contiene 0,38 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Tramadol Retard Viatris 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, redondos, biconvexos y con borde biselado, marcados con "M" en una cara y "TM1" en la otra.

Tramadol Retard Viatris 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: comprimidos recubiertos con película, de color anaranjado, ovalados y biconvexos, marcados con "M" en una cara y "TM2" en la otra.

Tramadol Retard Viatris 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: comprimidos recubiertos con película, de color naranja parduzco, con forma de cápsula modificada y biconvexos, marcados con "M" en una cara y "TM3" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se debe ajustar a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

A menos que se prescriba de otro modo, Tramadol Retard Viatris debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:
La dosis inicial habitual es de 50 a 100 mg de hidrocloruro de tramadol dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor es insuficiente, se puede aumentar la dosis hasta 150 mg o 200 mg de hidrocloruro de tramadol dos veces al día (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En función de las necesidades del paciente, las dosis posteriores se pueden administrar antes de 12 horas, pero no antes de 8 horas desde la dosis anterior. Bajo ningún concepto se deben tomar más de dos dosis en un periodo de 24 horas.

Si la dosis no es factible a esta concentración, están comercializadas otras concentraciones del fármaco.

Por norma general, se debe escoger la menor dosis con efecto analgésico. No deben excederse las dosis diarias de 400 mg de hidrocloruro de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

Este medicamento no debe administrarse nunca durante un periodo más prolongado de lo estrictamente necesario.

Población pediátrica
Este medicamento no se debe utilizar en menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada
Por lo general, no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia hepática o renal clínicamente manifiesta. En pacientes mayores de 75 años es posible que la eliminación se prolongue. Por tanto, en caso necesario se ampliará el intervalo de administración de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/Diálisis e insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la eliminación de tramadol está retardada. En este caso, debe considerarse la posibilidad de prolongar el intervalo de administración de acuerdo con las necesidades del paciente. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave, no se recomienda la administración de este medicamento.

Forma de administración

Para uso oral.
Los comprimidos han de tragarse enteros, sin dividirlos ni masticarlos, con suficiente líquido e independientemente de las comidas.

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)

4.3. Contraindicaciones

Tramadol Retard Viatris está contraindicado en los siguientes casos:
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros fármacos psicotrópicos,
- pacientes que estén recibiendo IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) o que los hayan tomado en los últimos 14 días (ver sección 4.5),
- pacientes con epilepsia sin un control suficiente con el tratamiento y
- para la cura de deshabituación de estupefacientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hidrocloruro de tramadol debe utilizarse con especial precaución solo en pacientes con dependencia de opioides, traumatismo craneal, pérdida parcial del conocimiento de causa desconocida, trastornos del centro o la función respiratoria, aumento de la presión intracraneal o pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave.

En pacientes sensibles a los opiáceos, este medicamento debe utilizarse con especial precaución.

Tramadol Retard Viatris no debe tomarse con alcohol.

Se debe proceder con precaución al tratar a pacientes con depresión respiratoria o secreción bronquial excesiva, que estén recibiendo depresores del SNC de forma concomitante (ver sección 4.5), o si la posología recomendada es significativamente superior (ver sección 4.9), ya que no debe descartarse la posibilidad de depresión respiratoria en estas situaciones.

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas u otros fármacos relacionados:
El uso concomitante de comprimidos de Tramadol Retard y sedantes, como las benzodiazepinas u otros fármacos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos sedantes se debe reservar para pacientes que no pueden recibir opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir comprimidos de Tramadol Retard de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis mínima efectiva; además, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.
Se deberá realizar un seguimiento minucioso de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (consulte la 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

Metabolismo de CYP2D6
Tramadol se metaboliza mediante la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o ausencia total de esta enzima, puede que no se logre un efecto analgésico suficiente. Los cálculos indican que hasta el 7% de la población de raza blanca puede tener esta deficiencia. No obstante, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides incluso con dosis de prescripción frecuente.
Los síntomas generales de la toxicidad por opioides incluyen: confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas pequeñas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves, se pueden presentar síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden ser potencialmente mortales y, de forma muy poco frecuente, letales. A continuación, se resumen los cálculos de la prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en distintas poblaciones:

Población	% prevalencia
Africana/etíope	29%
Afroamericana	Entre 3,4% y 6,5%
Asiática	Entre 1,2% y 2%

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población	% prevalencia
Caucásica	Entre 3,6% y 6,5%
Griega	6,0%
Húngara	1,9%
Europea del norte	Entre el 1% y el 2%

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.

Uso post-operatorio en niños
En la bibliografía publicada, existen informes que muestran que tramadol, cuando se administra a niños de forma post-operatoria tras la amigdalectomía y la adenoidectomía para la apnea obstructiva del sueño, provoca reacciones adversas poco frecuentes, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor posoperatorio, y se debe acompañar de una supervisión minuciosa en busca de síntomas de toxicidad por opioides, incluida la depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria
Tramadol no está recomendado para su uso en niños cuya función respiratoria pueda estar deteriorada, incluidos los trastornos neuromusculares, las cardiopatías o las enfermedades respiratorias graves, las infecciones de las vías respiratorias altas o de los pulmones, el traumatismo múltiple o las intervenciones quirúrgicas importantes. Estos factores pueden empeorar los síntomas de la toxicidad por opioides.

Convulsiones
Se han notificado convulsiones en pacientes que recibían hidrocloruro de tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo podría ser mayor cuando las dosis de hidrocloruro de tramadol superan el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Asimismo, hidrocloruro de tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que reciben otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (ver sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o los pacientes susceptibles de padecer convulsiones sólo deben recibir hidrocloruro de tramadol si existen causas de fuerza mayor.

Síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia a opioides.
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.

Tolerancia y 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 Retard Viatris. El uso repetido de Tramadol Retard Viatris 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 Tramadol Retard Viatris 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., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Tramadol Retard Viatris 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Hiperalgesia
Se puede diagnosticar hiperalgesia si el paciente sometido a un tratamiento prolongado con opioides presenta un aumento del dolor. Éste puede ser cualitativo y anatómicamente distinto del dolor relacionado con la progresión de la enfermedad o del dolor irruptivo resultante del desarrollo de tolerancia a los opioides. El dolor asociado a la hiperalgesia tiende a ser más difuso que el dolor preexistente y de calidad menos definida. Los síntomas de hiperalgesia pueden desaparecer con una reducción de la dosis de opioides.

Excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidrocloruro de tramadol no debe administrarse junto con IMAO (ver sección 4.3).

En pacientes tratados con IMAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, se han observado interacciones potencialmente mortales sobre el sistema nervioso central y las funciones cardiovascular y respiratoria. No debe descartarse la posibilidad de que se produzcan estas mismas interacciones con IMAO durante el tratamiento con Tramadol Retard Viatris.

La administración concomitante de hidrocloruro de tramadol con otros fármacos depresores del sistema nervioso central, así como con alcohol, puede potenciar los efectos sobre el SNC (ver sección 4.8).

El uso concomitante de Tramadol Retard Viatris con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
Sedantes como las benzodiazepinas u otros fármacos relacionados:
El uso concomitante de opioides con sedantes, como las benzodiazepinas u otros fármacos relacionados, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor añadido en el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben limitarse (ver sección 4.4).

Los resultados de estudios farmacocinéticos hasta la fecha muestran que es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar su duración.

La combinación con agonistas/antagonistas mixtos (p.ej., buprenorfina, nalbufina o pentazocina) e hidrocloruro de tramadol no se recomienda, puesto que en tales circunstancias el efecto analgésico de un agonista puro podría verse reducido, teóricamente.

Tramadol puede provocar convulsiones y aumentar el potencial para causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) (ver sección 4.4).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).
Se debe proceder con cautela durante el tratamiento concomitante con hidrocloruro de tramadol y derivados cumarínicos (p.ej., warfarina) puesto que se han notificado casos de un aumento del INR con hemorragia mayor y equimosis en algunos pacientes.

Otros principios activos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir la biotransformación de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también la biotransformación del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de tal interacción (ver sección 4.8).

En un escaso número de estudios, la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista del receptor 5-HT3, ondansetrón, aumentó la necesidad de hidrocloruro de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Evite el uso concomitante de tramadol con agonistas/antagonistas opioides mixtos o analgésicos opioides agonistas parciales, ya que esto puede reducir el efecto analgésico del tramadol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos (o éstos son limitados) relativos al uso de hidrocloruro de tramadol en mujeres embarazadas Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios realizados con tramadol en animales han mostrado que, a dosis muy elevadas, afecta al desarrollo de órganos y a la osificación, y provoca mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la placenta (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Tramadol Retard Viatris durante el embarazo.

Cuando se administra hidrocloruro de tramadol durante o antes del parto, no afecta a la contractilidad uterina. En neonatos puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria, por lo general sin relevancia clínica. El uso prolongado durante el embarazo puede causar a neonatos síntomas de abstinencia.

Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta por la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, en el caso de pautas posológicas maternas administradas por vía oral de hasta 400 mg diarios, corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por los lactantes de un 3% de la dosis materna ajustada según el peso. Por este motivo, no debe administrarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, deberá interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con tramadol. Normalmente, tras administrar una dosis única de tramadol, no es necesario interrumpir la lactancia.

Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere un efecto de hidrocloruro de tramadol sobre la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto de hidrocloruro de tramadol en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se toma siguiendo las instrucciones, tramadol de clorhidrato puede causar efectos como somnolencia y mareos y por lo tanto puede afectar a la capacidad de conducir un coche o utilizar máquinas. Al comienzo del tratamiento, este efecto puede ser potenciado por el alcohol, cuando se cambia el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

medicamento, y por el uso concomitante de otros depresores del SNC o antihistamínicos. Si los pacientes se ven afectados, se les debe advertir que no conduzcan ni manejen maquinaria. Especialmente en combinación con alcohol y otras sustancias psicotrópicas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son náuseas y mareos, ambas en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias empleadas en la siguiente tabla siguen el siguiente convenio:
Muy frecuentes (≥1/10),
Frecuentes (≥1/100 a <1/10),
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100),
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000),
Muy raras (<1/10.000),
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa al fármaco**
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad (p.ej., disnea broncoespasmo, sibilancias y angioedema)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Raras	Alteraciones del apetito
	No conocida	Hipoglucemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alucinaciones, estado de confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas de carácter psicológico pueden ocurrir tras la administración de hidrocloruro de tramadol, y varían en intensidad y naturaleza (en función de la personalidad y la duración del tratamiento). Dichas reacciones pueden ser alteraciones de humor (generalmente euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (generalmente reducción, a veces incremento) y alteración sensorial y cognitiva (p.ej., en la toma de decisiones o alteraciones de la percepción). Puede provocar dependencia. Los síntomas de reacciones de abstinencia, parecidos a los que ocurren durante el síndrome de abstinencia de opioides, pueden ser los siguientes: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y síntomas digestivos. Otros síntomas observados en casos muy infrecuentes con la retirada de hidrocloruro de tramadol son los siguientes: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas del SNC inusuales (confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Cefalea, somnolencia
	Raras	Parestesia, temblores, convulsiones epileptiformes*, contracciones musculares involuntarias, anomalías de la coordinación, síncope trastornos del habla
	Muy raras	Vértigo
	Frecuencia no conocida	Síndrome serotoninérgico
Trastornos oculares	Raras	Miosis, visión borrosa, midriasis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática o colapso circulatorio). Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente con la administración intravenosa y en pacientes con estrés psicológico.
	Raras	Bradicardia, tensión arterial aumentada
Trastornos vasculares	Muy raras	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Depresión respiratoria*, disnea
	No conocida	Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal. Hipo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea, xerostomía
	Poco frecuentes	Arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón) y diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Reacciones cutáneas (p.ej, prurito, exantema o urticaria)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Raras	Trastornos de la micción (dificultad en la micción, disuria y retención urinaria)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga

* Si se sobrepasa considerablemente la dosis recomendada y se administra de forma simultánea otros depresores del sistema nervioso central (ver sección 4.5) es posible que ocurra una depresión respiratoria. Las convulsiones epileptiformes ocurrieron principalmente tras la administración de dosis elevadas de hidrocloruro de tramadol o después del tratamiento concomitante con fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4 y 4.5).

Drogodependencia
El uso repetido de Tramadol Retard Viatris 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 las intoxicaciones con hidrocloruro de tramadol deben esperarse síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan sobre el sistema nervioso central (opioides). Concretamente, este cuadro

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria o hasta parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento
Se deben aplicar las medidas generales de urgencia. Mantener despejadas las vías respiratorias y mantener la respiración y la circulación en función de los síntomas. El antídoto para la depresión respiratoria es naloxona. La administración de Naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. En experimentos con animales se ha observado que naloxona carece de efecto sobre las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam intravenoso. En caso de intoxicación con formulaciones orales, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado sólo se recomienda si han pasado menos de 2 horas desde la toma de hidrocloruro de tramadol. La descontaminación gastrointestinal después de este periodo podría ser útil en caso de intoxicación con cantidades excepcionalmente altas o con formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de clorhidrato de tramadol sérico. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda por Tramadol Retard Viatris exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es apto para la desintoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, otros opioides; código ATC: N 02 AX 02

Mecanismo de acción

Hidrocloruro de tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Se trata de un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ, δ y κ con una mayor afinidad por el receptor μ. Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

Hidrocloruro de tramadol posee efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, las dosis analgésicas de tramadol a lo largo de un intervalo amplio no provocan un efecto depresor de la respiración. Asimismo, la motilidad gastrointestinal se ve menos afectada. Los efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha descrito que la potencia de tramadol es de 1/10 (un décimo) a 1/16 (un dieciseisavo) de la de morfina.

Población pediátrica
Los efectos de la administración de tramadol por vía enteral o parenteral han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado más de 2000 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 0 (recién nacidos) y 17 años. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en dichos ensayos incluían el dolor tras las intervenciones quirúrgicas (principalmente abdominal), dolor tras extracciones de dientes, dolor debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otras afecciones dolorosas que probablemente requiriesen un tratamiento con analgésicos durante 7 días como mínimo.

Se ha comprobado que la eficacia del tramadol es superior a la del placebo, y superior o igual al paracetamol, la nalbufina, la petidina o a las dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg al día (hasta un máximo de 400 mg al día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia del tramadol. El perfil de seguridad del tramadol fue similar en adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Más del 90% de hidrocloruro de tramadol es absorbido tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media es de aproximadamente el 70%, con independencia de la ingestión simultánea de alimentos. La diferencia entre hidrocloruro de tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debido al escaso efecto de primer paso. El efecto de primer paso tras la administración oral es de un 30% como máximo.

Tras la administración de hidrocloruro de tramadol 100 mg comprimidos de liberación prolongada, la concentración plasmática máxima Cmáx =141 ± 40 ng/ml se alcanza a las 4,9 h. Tras la administración de hidrocloruro de tramadol 200 mg comprimidos de liberación prolongada, la Cmáx 260 ± 62 ng/ml se alcanza a las 4,8 horas.

Distribución
Hidrocloruro de tramadol presenta una alta afinidad por los tejidos (V d,ß= 203 ± 40 l). La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

Hidrocloruro de tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la placentaria. Se han detectado cantidades muy pequeñas del fármaco y su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1% y 0,02%, respectivamente, de la dosis administrada).

Biotransformación
La semivida de eliminación $t_{1/2.ß}$ es de aproximadamente 6 h, con independencia de la forma de administración. En pacientes con más de 75 años puede prolongarse por un factor de alrededor de 1,4.

En seres humanos hidrocloruro de tramadol es metabolizado principalmente mediante N- y O-desmetilación y conjugación de los productos de la O-desmetilación con ácido glucurónico. Sólo la forma O-desmetiltramadol es farmacológicamente activa. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos.

Hasta la fecha, se han detectado once metabolitos en la orina. En la experimentación con animales se ha observado que la potencia de O-desmetiltramadol es de 2 a 4 veces superior a la de la sustancia original. Su semivida $t_{1/2.ß}$ (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalo 5,4 - 9,6 h), aproximadamente igual que la de hidrocloruro de tramadol.

La inhibición de uno o ambos tipos de isoenzimas implicadas en la biotransformación de hidrocloruro de tramadol, CYP3A4 y CYP2D6, podría afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Eliminación
Hidrocloruro de tramadol y sus metabolitos se excretan casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulativa es del 90% del total de radiactividad de la dosis administrada. En caso de insuficiencia renal y hepática, la semivida puede ser ligeramente mayor. En pacientes con cirrosis hepática, se han determinado semividas de eliminación de 13,3 ± 4,9 h (tramadol) y 18,5 ± 9,4 h (O-desmetiltramadol); y en un caso extremo, 22,3 y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron de 11 ± 3,2 h y 16,9 ± 3 h; y en un caso extremo 19,5 h y 43,2 h, respectivamente.

Linealidad/ No linealidad
Hidrocloruro de tramadol presenta un perfil farmacocinético lineal en el intervalo de dosis terapéuticas.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es proporcional a la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados. Por lo general, una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml es eficaz.

Población pediátrica
La farmacocinética del tramadol y del O-desmetiltramadol tras la administración por vía oral de una dosis única o de dosis múltiples a sujetos con edades comprendidas entre 1 y 16 años es similar a la de los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

adultos cuando se ajusta la dosis en relación con el peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños con edades iguales o inferiores a 8 años.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética del tramadol y del O-desmetiltramadol, pero no se ha descrito totalmente. La información obtenida en los estudios que incluyen este grupo de edad indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol a través de CYP2D6 aumenta continuamente en recién nacidos y se presupone que los niveles definitivos de actividad de CYP2D6 se logran aproximadamente al cumplir 1 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 hidrocloruro de tramadol durante 6 - 26 semanas a ratas y perros y la administración oral durante 12 meses a perros, no se observaron en los estudios histológicos, clínico-químicos y hematológicos signos de alteraciones inducidas por sustancias. Las siguientes manifestaciones del sistema nervioso central ocurrieron sólo con dosis elevadas, considerablemente por encima del intervalo terapéutico: inquietud, hipersalivación, convulsiones y menor aumento de peso. Ratas y perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente, y perros dosis rectales de 20 mg/kg de peso corporal sin que se produjeran reacciones.

En ratas las dosis de clorhidrato de tramadol a partir de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las madres e incrementaron la mortalidad neonatal. En la descendencia se observó retardo en forma de trastornos de la osificación y retraso de la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de los machos no se vio afectada. Tras dosis elevadas (a partir de 50 mg/kg/día) se redujo la tasa de embarazos de las hembras. En conejos se observaron efectos tóxicos a partir de 125 mg/kg en las madres y anomalías óseas en la descendencia.

En algunos sistemas de análisis *in vitro* se observaron signos de efectos mutagénicos. Dichos efectos no se observaron en estudios *in vivo*. De acuerdo con la información obtenida por el momento, tramadol se puede clasificar como no mutagénico.

Se han llevado a cabo estudios sobre el potencial oncogénico de hidrocloruro de tramadol en ratas y ratones.

En el estudio en ratas no se observaron signos de un aumento de la incidencia de tumores relacionado con alguna sustancia. En el estudio en ratones aumentó la incidencia de adenomas de células hepáticas en machos (aumento proporcional a la dosis no significativo a partir de 15 mg/kg) y la de carcinomas de pulmón en hembras de todos los grupos de dosis (significativo, pero no proporcional a la dosis).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

<u>Recubrimiento con película 100 mg:</u>
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Talco (E553 b)
Macrogol
Propilenglicol (E1520)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dióxido de titanio (E171)

Recubrimiento con película 150 mg:
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Talco (E553b)
Macrogol
Propilenglicol (E1520)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro marrón (E172)
Laca amarillo de quinoleína (E104)

Recubrimiento con película 200 mg:
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Talco (E553 b)
Macrogol
Propilenglicol (E1520)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Laca amarillo de quinoleína (E104)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blísteres Al/OPA/PVC/Al: 2 años
Frascos HDPE y blísteres Al/PVC/PE/PVDC: 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con cierres de polipropileno a prueba de niños que contienen 100 comprimidos de liberación prolongada.

Frascos de HDPE con tapón de rosca de polipropileno que contienen 500 y 1.000 comprimidos de liberación prolongada (envase para dispensación).

Blísteres de Al/OPA/PVC/Al y Al/PVC/PE/PVDC en estuches de cartón que contienen 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación prolongada y blísteres perforados unidosis de AI/OPA/PVC/AI y AI/PVC/PE/PVDC en estuches de cartón que contienen 20 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76572
76573
76574

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

Fecha de la primera autorización: 08/enero/2013
Fecha de la última renovación: 20/junio/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios