

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol retard Teva-ratiopharm 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Tramadol retard Teva-ratiopharm 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Tramadol retard Teva-ratiopharm 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 100 mg de hidroclicloruro de Tramadol.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de hidroclicloruro de Tramadol.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de hidroclicloruro de Tramadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Tramadol retard Teva-ratiopharm 100 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos blanquecinos, redondos y biconvexos.

Tramadol retard Teva-ratiopharm 150 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos blanquecinos con forma de cápsula.

Tramadol retard Teva-ratiopharm 200 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos blanquecinos con forma de cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de hidroclicloruro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba de otro modo, este medicamento se debe administrar como se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

Normalmente, la dosis inicial es de 50-100 mg de hidroclicloruro de tramadol dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg de hidroclicloruro de tramadol dos veces al día (ver sección 5.1).

Tramadol retard Teva-ratiopharm no debe ser administrado en ningún caso durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y la intensidad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol retard Teva-ratiopharm, 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.

Población pediátrica

Tramadol retard Teva-ratiopharm no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años de edad) 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. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de Tramadol retard Teva-ratiopharm.

Forma de administración

Los comprimidos se deben tomar enteros, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido, 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 Teva-ratiopharm no debe administrarse:

- a pacientes con hipersensibilidad conocida a tramadol o a alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días (Véase sección 4.5).
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- como tratamiento del síndrome de abstinencia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol retard Teva-ratiopharm únicamente puede ser administrado con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a los opioides, Tramadol retard Teva-ratiopharm sólo debe ser administrado con precaución.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos

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

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

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

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.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar convulsiones sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

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.

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 tramadol 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 (por ejemplo, depresión 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 (por ejemplo, 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.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia a la morfina.

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:

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

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol retard Teva-ratiopharm no se debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3).

Se han observado interacciones potencialmente mortales y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes que habían recibido inhibidores de la MAO en los últimos 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 retard Teva-ratiopharm

La administración concomitante de Tramadol retard Teva-ratiopharm con sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto aditivo depresor del sistema nervioso central.

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

Las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración simultánea o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son de esperar interacciones de relevancia clínica. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o 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 (ISRS), antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

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

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos en algunos pacientes de un aumento del INR (cociente internacional normalizado) con hemorragia importante y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de 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 este tipo de interacción (ver sección 4.8).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal a dosis muy altas. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de pruebas suficientes acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, Tramadol retard Teva-ratiopharm no debe usarse durante el embarazo.

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad 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 síntomas de abstinencia neonatal.

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1 % de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere que tramadol influya en la fertilidad. Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, que se producen en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

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 cardíacos:

Poco frecuentes: relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia,). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzos físicos.

Raros: 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.

Se ha notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido confirmar la relación causal.

Frecuencia no conocida: hipo.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: dolor de cabeza y somnolencia

Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastornos del habla.

Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico.

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.

(Véase secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos psiquiátricos

Raras: alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, alteraciones en la percepción de la toma de decisiones). Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa.

Frecuencia no conocida: midriasis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

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 cutáneas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raras: debilidad motora.

Trastornos hepato biliares

En algunos casos aislados, se han notificado aumentos de las enzimas hepáticas durante el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos renales y urinarios

Raras: trastornos de la micción (disuria y retención de orina).

Trastornos generales

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, los síntomas de sobredosis de tramadol son los mismos que los causados por otros analgésicos de acción central (opioides). En particular, este cuadro incluyen miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsión y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

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 la naloxona.. En experimentos con animales, naloxona no tuvo ningún efecto sobre las convulsiones; en ese caso, debería utilizarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación con las formulaciones de 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 que la intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante la hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides, código ATC: N02A X02

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro y no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la potenciación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, tramadol en un amplio intervalo de dosis analgésicas no tiene ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta en menor medida a la motilidad gastrointestinal. Los efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 (un décimo) a 1/6 (un sexto) la de la 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 2.000 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

Tras la administración oral de Tramadol comprimidos de liberación prolongada se absorbe más de un 90% de la dosis.

La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente del 70%, independientemente de la ingesta simultánea de alimentos. La diferencia entre tramadol absorbido y tramadol disponible en forma no metabolizada se debe probablemente a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso tras la administración oral es como máximo del 30%.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular (volumen de distribución = 203 ± 40 litros). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 20%.

La concentración plasmática máxima, $C_{\text{máx.}} = 141 \pm 40$ ng/ml, se alcanza después de 4,9 h de la administración de Tramadol 100 mg comprimidos de liberación prolongada. Tras administrar Tramadol 200 mg comprimidos de liberación prolongada, el valor $C_{\text{máx.}} = 260 \pm 62$ ng/ml se alcanza después de 4,8 h.

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. En la leche materna se han detectado cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado (0,1% y 0,02% de la dosis administrada, respectivamente).

Independientemente del modo de administración, la semivida de eliminación $t_{1/2,\beta}$ es aproximadamente de 6 horas. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

En humanos, tramadol se metaboliza principalmente por N y O-desmetilación y por conjugación de los productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Farmacológicamente, sólo es activo O-desmetiltramadol. Se han observado considerables diferencias interindividuales cuantitativas entre los demás metabolitos. Hasta la fecha, se han identificado 11 metabolitos diferentes en orina. Las pruebas en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2 a 4 veces más potente que su precursor. La semivida $t_{1/2,\beta}$ (seis voluntarios sanos) es de 7,9 horas (rango 5,4 a 9,6 horas), y es aproximadamente la misma que la de tramadol.

La inhibición de uno o ambos tipos de isoenzimas, CYP3A4 y/o CYP2D6, que intervienen en la biotransformación del tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulada representa el 90% de la radioactividad total de la dosis administrada.

La semivida puede prolongarse ligeramente en caso de alteración hepática o renal. En pacientes con cirrosis hepática, se han observado unas semividas de eliminación de 13,3 +/- 4,9 horas (tramadol) y 18,5 +/- 9,4 horas (O-desmetiltramadol), con un caso extremo de semividas de eliminación de 22,3 y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min), se han observado semividas de 11 +/- 3,2 y 16,9 +/- 3 horas, respectivamente, con un caso extremo de semividas de eliminación de 19,5 y 43,2 horas, respectivamente.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango de dosis terapéutica.

La relación entre la concentración plasmática y el efecto analgésico depende de la dosis, aunque puede variar considerablemente en casos aislados. En general, una concentración plasmática de 100 ng/ml a 300 ng/ml es eficaz.

Población pediátrica

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol durante 6 - 26 semanas a ratas y perros, así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, de bioquímica, clínica ni histológicos.

Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores al rango terapéutico, se presentaron síntomas nerviosos centrales: agitación, salivación, convulsiones y reducción de la ganancia de peso. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

En ratas, dosis de tramadol desde a 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en animales gestantes, así como un aumento de la mortalidad neonatal. En la progenie se observó retraso del crecimiento en forma de alteraciones en la osificación y retraso de la apertura vaginal y ocular. No hubo afectación en la fertilidad de los animales macho. Tras recibir dosis superiores (a partir de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa reducida de gestaciones. En conejos, los efectos tóxicos aparecieron en las madres, y anomalías esqueléticas en la progenie con dosis superiores a 125 mg/kg.

Se observó evidencia de efectos mutagénicos en algunas pruebas *in vitro*, aunque los estudios *in vivo* no mostraron tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

Se realizaron estudios en ratas y ratones sobre el potencial carcinogénico de hidrocloreto de tramadol. El estudio en ratas no demostró ningún signo de una mayor frecuencia de tumores relacionados con el principio activo. En el estudio en ratones se observó una mayor frecuencia de adenoma hepatocelular en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis, a partir de 15 mg/kg) y un aumento de los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Hidrógeno fosfato de calcio dihidratado (E341)
- Hidroxipropilcelulosa (E463)
- Sílice coloidal anhidra (E551)
- Estearato magnésico (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/Alu

Tamaños de envase:

Estuche de blíster: 20 y 60 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna instrucción especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta, Alcobendas

28108 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

100 mg: 77217

150 mg: 77218

200 mg: 77219

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>