

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión EFG
Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión EFG

1 ml de solución inyectable y para perfusión (1 ampolla) contiene 50 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Excipiente con efecto conocido:

1 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 0,701 mg de sodio.

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

2 ml de solución inyectable y para perfusión (1 ampolla) contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol. 1 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 50 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Excipiente con efecto conocido:

2 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 1,402 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

La solución inyectable y para perfusión es transparente, incolora y prácticamente libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la susceptibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No se debe superar una dosis diaria total de 400 mg de hidroclicloruro de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, la solución inyectable y para perfusión de hidroclicloruro de tramadol se debe administrar de la siguiente forma:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Presentación	Dosis única	Dosis diaria máxima
Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión	50 a 100 mg cada 4 a 6 hours	400 mg

	(1 a 2 ampollas) (ver sección 5.1)	(hasta 8 ampollas)
Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión	100 mg cada 4 a 6 hours (1 ampolla) (ver sección 5.1)	400 mg (hasta 4 ampollas)

Si no hay suficiente alivio del dolor después de la administración de una dosis única de 50 mg de hidroclicloruro de tramadol en 30 a 60 minutos, se puede administrar una segunda dosis única de 50 mg. Si el dolor severo es probable que la demanda sea más alta, la dosis única más alta de Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión (100 mg de hidroclicloruro de tramadol) puede administrarse como la dosis inicial.

Dependiendo del dolor, el efecto dura de 4 a 6 horas. Para el tratamiento del dolor postoperatorio severo, pueden ser necesarias incluso dosis más altas para la analgesia bajo demanda en el período postoperatorio temprano. Los requisitos durante un período de 24 horas generalmente no son más altos que durante la administración convencional.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de 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 fuese 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 hepática renal y / o grave severa Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión o Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión no se recomiendan.

Población pediátrica

La solución para inyección/infusión de Tramadol Krka esta contraindicada para niños menores de 1 año. Los niños de 1 a 11 años de edad reciben una dosis única de 1 a 2 mg de hidroclicloruro de tramadol por kilogramo de peso corporal. En general, se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No se debe exceder una dosis diaria de 8 mg por kg de peso corporal o 400 mg. Debe administrarse la menor de las dos dosis.

Para este fin, Tramadol Krka 50 mg/1 ml solución para inyección/infusión o Tramadol Krka 100 mg solución para inyección/infusión se diluye con agua para inyección. Para más información sobre diluciones apropiadas, ver sección 6.6.

Observación

Las dosis recomendadas tienen la intención de ser una guía. Por lo general, se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para la analgesia. El manejo del dolor crónico debería preferirse en un horario fijo de dosificación.

Forma de administración

La solución inyectable y para infusión debe administrarse lentamente, es decir, 1 ml de Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión (equivalente a 50 mg de hidrocloreuro de tramadol) por minuto, o diluida en solución de perfusión e infundida.

Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión puede administrarse por inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o por infusión intravenosa.

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Duración de la administración

Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión no debe administrarse bajo ninguna circunstancia más de lo estrictamente necesario para el tratamiento. Si se considera necesario el tratamiento prolongado del dolor con Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión debido a la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se debe controlar con cuidado y regularmente (si es necesario con interrupciones en el tratamiento) para establecer si, y a qué medida, aún se necesita un tratamiento adicional.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión está contraindicada:

- hipersensibilidad al tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con intoxicación aguda originada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótrofos.
- En pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5).
- En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión únicamente se puede administrar con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

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

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.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

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

Insuficiencia suprarrenal

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

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). Tramadol sólo se debe utilizar en pacientes epilépticos o susceptibles de sufrir crisis epilépticas en circunstancias excepcionales.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psicológica y física. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo se debe administrar durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión no se debe combinar con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3).

Se han observado interacciones potencialmente mortales que afectan al sistema nervioso central y a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran 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 Krka solución inyectable y para perfusión.

La administración concomitante de Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y acortar 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/noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

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

Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p.ej. warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.

Otros principios activos que inhiben el CYP34A, como ketoconazol y eritromicina, podrían 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 esta interacción (ver sección 4.8).

En un número limitado de estudios, la administración pre o postoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión no se debe usar en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que, en general, no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Fertilidad

La farmacovigilancia no sugiere que tramadol tenga algún efecto sobre 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 usan 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 psicótrópos.

4.8. Reacciones adversas

La administración intravenosa rápida se puede asociar a una incidencia más alta de reacciones adversa y, por lo tanto, se debe evitar.

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

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

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

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones alérgicas (p.ej. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico y anafilaxia).

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: relativos 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: aumento de la presión arterial.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: relativos 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 sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: cefaleas, somnolencia.

Raras: alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación, síncope.

Frecuencia no conocida: trastornos del habla, síndrome serotoninérgico.

Las convulsiones se producen principalmente después de la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: alteraciones del apetito.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Raras: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de la solución inyectable y para perfusión de hidrocloreto de tramadol pueden presentarse reacciones adversas psicológicas, cuya intensidad y naturaleza varían dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento. Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminución, a veces aumento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede producir dependencia.

Se pueden producir los siguientes síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperreflexia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Frecuencia no conocida: hipo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Poco frecuentes: arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez), diarrea.

Trastornos hepato biliares

En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración.

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: debilidad motora.

Trastornos renales y urinarios

Raras: alteraciones en la micción (dificultad para orinar, disuria y retención urinaria).

Trastornos generales

Frecuentes: fatiga.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En principio, en las intoxicaciones con tramadol se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, incluyen miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria o parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Se deben aplicar las normas generales para casos de emergencia. 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. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico sólo se recomienda en las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas.

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 la solución inyectable y para perfusión de hidrocloreuro de tramadol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: opioides, otros opioides, código ATC: N02AX02.

Mecanismo de acción

Tramadol es un analgésico de acción central que posee propiedades agonistas opioides. Tramadol se compone de dos enantiómeros, el isómero-(+) es predominantemente activo como un opioide con actividad preferente por el receptor μ . El isómero-(-) potencia el efecto analgésico del isómero-(+) y es activo como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina modificando, de ese modo, la transmisión de los impulsos del dolor.

Eficacia clínica y de seguridad

Tramadol también tiene una acción antitusiva. A las dosis recomendadas, los efectos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio del tramadol administrado por vía oral son clínicamente insignificantes. La potencia de tramadol está en torno a 1/10 – 1/6 de la de la morfina.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral de tramadol se han investigado en ensayos clínicos en los que han participado más de 2.000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en esos ensayos clínicos incluyeron dolor después de una 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 a placebo, y superior o igual a 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 (hasta 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

Más del 90% de tramadol se absorbe después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente del 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimentos. La diferencia entre el tramadol disponible absorbido y no metabolizado probablemente se deba al bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso después de la administración oral es un máximo del 30%.

Distribución

Después del uso oral de 100 mg de tramadol en forma líquida, las concentraciones plasmáticas máximas después de 1,2 horas se calculan como $C_{max} = 309 \pm 90$ ng / ml. Después de la misma dosis en forma oral sólida, las concentraciones plasmáticas máximas después de 2 horas son $C_{max} = 280 \pm 49$ ng / ml.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). La unión a proteínas séricas es aproximadamente del 20%

Tramadol pasa las barreras placentaria y hematoencefalica . Se encuentran cantidades muy pequeñas de la sustancia y su derivado O-desmetilo en la leche materna (0.1% y 0.02% respectivamente de la dosis administrada).

Biotransformación

En humanos, el tramadol se metaboliza principalmente por medio de la desmetilación de N y O y la conjugación de los productos de desmetilación con ácido glucurónico. Solo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los otros metabolitos. Hasta ahora, se han encontrado once metabolitos en la orina. Los experimentos en animales han demostrado que O desmethyltramadol es más potente que la sustancia original por el factor 2-4. Su vida media $t_{1/2, \beta}$ (6 voluntarios sanos) es de 7.9 horas (rango 5.4-9.6 h) y es aproximadamente la del tramadol.

La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 implicadas en la biotransformación de tramadol puede afectar la concentración plasmática de tramadol o su metabolito activo. Hasta ahora, no se han informado interacciones clínicamente relevantes.

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos se excretan casi por completo a través de los riñones. La excreción urinaria acumulada es el 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. La semivida de eliminación $t_{1/2, \beta}$ es aproximadamente de 6 h, independientemente del modo de administración. En pacientes mayores de 75 años de edad, puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4. En casos de alteración de la función hepática y renal, la vida media puede ser ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis

hepática, se han determinado semividas de eliminación de 13.3 ± 4.9 horas (tramadol) y 18.5 ± 9.4 horas (O-desmetiltramadol), en un caso extremo de 22.3 horas y 36 horas respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <5 ml / min) los valores fueron de $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ horas, en un caso extremo de 19,5 horas y 44,1 horas, respectivamente.

Linealidad / no linealidad

Tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosificación terapéutica.

Relación (s) farmacocinética / farmacodinámica

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados. Una concentración sérica de 100-300 ng / ml suele ser 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.

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 aumenta de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan a aproximadamente un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol, durante 6 - 26 semanas a ratas y perros así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores a la dosis terapéutica, 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 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y apertura retrasada de la vagina y de los ojos. La fertilidad de machos no estuvo afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa de gestación reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores.

En algunos de los ensayos *in vitro* se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos *in vivo* no demostraron tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno de hidrocloreto de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento de la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg. de

peso) y un incremento de tumores pulmonares (significativo pero no dosis dependiente) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio anhidro
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

5 años

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas hasta 25 ° C con las siguientes soluciones para perfusión:

- bicarbonato de sodio 4.2%
- La solución de Ringer

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 5 días hasta 25 ° C con las siguientes soluciones para perfusión:

- 0.9% de cloruro de sodio,
- 0,18% de cloruro de sodio y 4% de glucosa (dextrosa),
- compuesto de lactato de sodio
- 5% de glucosa (dextrosa)

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario..

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión

Ampolla marcada con una mancha roja y un anillo azul (Ph. Eur. Vidrio tipo I, vidrio transparente): 1, 5, 10, 20, 25 y 100 ampollas de 1 ml de solución para inyección y para perfusión, acondicionadas en blister de PVC - aluminio, en una caja.

Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión

Ampolla marcada con una mancha roja y un anillo verde (Ph. Eur. Vidrio tipo I, vidrio transparente): 1, 5, 10, 20, 25 y 100 ampollas de 2 ml de solución inyectable y para perfusión, acondicionadas en blister de aluminio y PVC , en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión se puede mezclar en un rango de concentración de 0,2 mg / ml a 5,0 mg / ml durante hasta 24 horas con bicarbonato de sodio al 4,2% y solución de Ringer y hasta 5 días con las siguientes soluciones de infusión:

- 0.9% de cloruro de sodio
- 0,18% de cloruro de sodio y 4% de glucosa
- compuesto de lactato de sodio
- 5% de glucosa

El siguiente resumen muestra las concentraciones que se logran después de la dilución con agua para inyectables.

Dilución de Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión y Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión :

Con agua para inyectables		Da las siguientes concentraciones
Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión	Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25.0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16.7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12.5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10.0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8.3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7.1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6.3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5.6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5.0 mg/ml

Ejemplo: Queremos administrarle una dosis de 1,5 mg de hidrocóloruro de tramadol por kilogramo de peso corporal a un niño que pesa 45 kg. Para esto, se necesitan 67,5 mg de hidrocóloruro de tramadol. Diluir 2 ml de Tramadol Krka 50 mg/ 1 ml solución inyectable y para perfusión (equivalente a dos ampollas de 1 ml) o 2 ml de Tramadol Krka 100 mg/2 ml solución inyectable y para perfusión (equivalente a una ampolla de 2 ml) con 4 ml de agua para inyecciones. Esto da una concentración de 16,7 mg de hidrocóloruro de tramadol por mililitro. A partir de la solución diluida, se administran 4 ml (aproximadamente 67 mg de clorhidrato de tramadol).

El contenido no utilizado de las ampollas abiertas de Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión debe descartarse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021

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/>).