

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Krka 100 mg/ml gotas orales en solución EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml (40 gotas o 8 pulsaciones) de gotas orales en solución contiene 100 mg de hidrocloreto de tramadol.

0,5 ml (20 gotas o 4 pulsaciones) de gotas orales en solución contiene 50 mg de hidrocloreto de tramadol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

1 ml de gotas orales contiene 200 mg de sacarosa.

1 ml de gotas orales contiene 1 mg de hidroxistearato de macroglicerol.

1 ml de gotas orales contiene 150 mg de propilenglicol.

1 ml de gotas orales contiene 0,09 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución (gotas orales)

Tramadol Krka gotas orales en solución, es una solución transparente, ligeramente viscosa de incolora a amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tramadol Krka con gotero:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deben superarse dosis diarias de 400 mg de hidrocloreto de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales (p. ej. dolor por cáncer o dolor postoperatorio severo).

A menos que se prescriba de otro modo, Tramadol Krka debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Forma de dosificación	Dosis única	Dosis máxima diaria
Tramadol Krka	50 a 100 mg cada 4 a 6 horas	400 mg (hasta 160 gotas)

	(20 a 40 gotas)	
--	-----------------	--

Si no hay suficiente alivio del dolor después de la administración de una dosis única de 50 mg de tramadol hidrocloreuro en 30 a 60 minutos, se puede administrar una segunda dosis única de 50 mg.

Si la mayoría de los pacientes con dolor intenso es probable que tenga una mayor demanda, se puede administrar la dosis única más alta de Tramadol Krka (100 mg de hidrocloreuro de tramadol) como dosis inicial.

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

Población pediátrica

Tramadol Krka no es adecuado en niños menores de 1 año.

Los niños de 1 a 11 años de edad reciben una dosis única de 1 a 2 mg de hidrocloreuro de tramadol por kilogramo de peso corporal. No debe excederse una dosis diaria de 8 mg por kg de peso corporal o 400 mg. La menor de las dos dosis debe ser administrada.

Dosis basadas en el peso corporal de niños mayores de 1 año:

Edad	Peso corporal	Número de gotas de una dosis única (1 a 2 mg/kg)
1 año	10 kg	4 a 8
3 años	15 kg	6 a 12
6 años	20 kg	8 a 16
9 años	30 kg	12 a 24
11 años	45 kg	18 a 36

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar 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 es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal 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.

Nota

Las dosis recomendadas son sólo indicativas. Para el tratamiento del dolor crónico, este medicamento debe administrarse de acuerdo a un esquema fijo.

Forma de administración

Vía oral.

La solución oral debe tomarse con un poco de líquido o de azúcar, con o sin comidas.

El contenido de tramadol hidrocloreuro en cierto número de gotas:

Número de gotas	Contenido de hidrocloreuro de tramadol
1 gota	2,5 mg
5 gotas	12,5 mg
10 gotas	25 mg
15 gotas	37,5 mg
20 gotas	50 mg
25 gotas	62,5 mg
30 gotas	75 mg
35 gotas	87,5 mg
40 gotas	100 mg

Duración de la administración

Tramadol Krka no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Tramadol Krka con bomba dosificadora:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deben superarse dosis diarias de 400 mg de hidrocloreuro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales (p. ej. dolor por cáncer o dolor postoperatorio severo).

A menos que se prescriba de otro modo, Tramadol Krka debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Forma de dosificación	Dosis única	Dosis máxima diaria
Tramadol Krka	50 a 100 mg cada 4 a 6 horas (20 a 40 gotas)	400 mg (hasta 160 gotas)

Si no hay suficiente alivio del dolor después de la administración de una dosis única de 50 mg de tramadol hidrocloreuro en 30 a 60 minutos, se puede administrar una segunda dosis única de 50 mg.

Si la mayoría de los pacientes con dolor intenso es probable que tenga una mayor demanda, se puede administrar la dosis única más alta de Tramadol Krka (100 mg de hidrocloreuro de tramadol) como dosis inicial.

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

Población pediátrica

Tramadol Krka no es adecuado en 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. No debe excederse una dosis diaria de 8 mg por kg de peso corporal o 400 mg.

La menor de las dos dosis debe ser administrada.

Es preferible que los niños de 1 a 11 años tomen Tramadol Krka con un cuentagotas para obtener una dosificación más precisa basada en el peso corporal.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar 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 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.

Nota

Las dosis recomendadas son sólo indicativas. Para el tratamiento del dolor crónico, Tramadol Krka debe administrarse de acuerdo a un horario fijo.

Forma de administración

La solución oral debe tomarse con un poco de líquido o de azúcar, con o sin comidas.

Tramadol Krka están equipados con un cuentagotas o una bomba dosificadora. Tenga en cuenta que una presión en la bomba dosificadora no es equivalente a una gota (cuentagotas). Consulte la tabla a continuación para obtener más detalles:

Pulsaciones de la bomba dosificadora	Contenido de hidroclicloruro de tramadol	Número de gotas correspondientes
1x	12,5 mg	5 gotas
2x	25 mg	10 gotas
3x	37,5 mg	15 gotas
4x	50 mg	20 gotas
5x	62,5 mg	25 gotas
6x	75 mg	30 gotas
7x	87,5 mg	35 gotas
8x	100 mg	40 gotas

Duración de la administración

Tramadol Krka no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá

llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol Krka no debe ser administrado:

- en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5).
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento. para el tratamiento del síndrome de abstinencia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol Krka puede administrarse, únicamente 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, este medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administra concomitantemente con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5) o cuando se excede significativamente la dosis diaria máxima recomendada (ver sección 4.9), se debe tener precaución durante el tratamiento porque no se puede excluir la posibilidad de depresión respiratoria en estas circunstancias.

Se han comunicado 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). Este medicamento sólo debe usarse en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epiléptica, si los beneficios superan los riesgos.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y/o física, en especial después del uso a largo plazo. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Tramadol Krka sólo debe administrarse durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

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 con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para los cuales las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir tramadol

concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

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 :

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

Uso post-operatorio en niños

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

Niños con deterioro de la función respiratoria

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Puede producir caries.

Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerol.

Este medicamento contiene 3,8 mg de propilenglicol en cada gota, respectivamente 18,8 mg de propilenglicol en cada pulsación en la bomba dosificadora, lo que equivale a 150 mg de propilenglicol por ml de solución oral de gotas.

Este medicamento contiene 0,008 % de etanol, que se corresponde con una cantidad de 0,09 mg/ml (40 gotas).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol Krka.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o drogas relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

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

Los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático), no son de esperar interacciones de relevancia clínica. La administración concomitante o previa de carbamecicina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.

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

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38° C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción (ver sección 4.8).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, Tramadol Krka no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Tramadol, administrado antes o durante el parto, no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que en general no son clínicamente relevantes. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1 % de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. Tramadol Krka no debe ser tomado por mujeres lactantes. 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 y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Poco frecuentes: ($1/1.000$, $<1/100$)

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)

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	No conocida
Trastornos del sistema inmune				Reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.	
Trastornos de metabolismo y de la nutrición				Alteraciones del apetito	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos				<p>Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas</p> <p>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).</p> <p>Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente</p>	

				<p>aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).</p> <p>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).</p>	
Trastornos del	Mareos	Cefaleas,		Parestesia,	

sistema nervioso		somnolencia		temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastornos del habla. Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4. y 4.5).	
Trastornos oculares				Miosis, midriasis, visión borrosa	
Trastornos cardiacos			Relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones , taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.	Bradycardia	
Trastornos vasculares			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 respiratorios, torácicos y mediastínicos				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.	
Trastornos gastrointestinales	Naúseas	Estreñimiento, sequedad de boca, vómitos	Arcadas, malestar gastrointestinal		

			al (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.		
Hepatobiliary disorders					In a few isolated cases an increase in liver enzyme values has been reported in a temporal connection with the therapeutic use of tramadol.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Reacciones dérmicas (por ejemplo prurito, erupción cutánea, urticaria)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Debilidad motora	
Trastornos renales y urinarios				Trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga			
Investigaciones				Aumento de la presión arterial	

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria.

Administración

Se deben tomar las medidas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. Estudios en animales han demostrado que naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos, otros opioides; código ATC: N02 AX02.

Mecanismo de acción

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

Tramadol tiene un efecto antitusígeno. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen ningún efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (un décimo) a 1/6 (un sexto) de la de morfina.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado más de 2000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones estudiadas en esos ensayos clínicos para el tratamiento del dolor, incluían el dolor después de cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

Se ha comprobado que la eficacia de tramadol es superior al placebo, y superior o igual al paracetamol, nalbufina, petidina o dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta

8 mg/kg por día (un máximo de 400 mg por día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 absorbido y no metabolizado disponible 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

Tras el uso oral (100 mg de tramadol) en forma líquida, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) calculadas después de 1,2 horas son 309 ± 90 ng / ml y después de una dosis similar en forma oral sólida, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) después de 2 horas son 280 ± 49 ng / ml.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20%.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

Biotransformación

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

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. En casos de alteración de la función hepática y renal, la vida media puede ser ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, han sido determinadas vidas medias 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 $11 + 3,2$ horas y $16,9 + 3$ horas, en un caso extremo 19,5 horas y 43,4 horas, respectivamente.

La metabolización de tramadol en los seres humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado once metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

Eliminación

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

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango posológico terapéutico. La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100-300 ng/ml.

Población pediátrica

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 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, y 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 retraso en la apertura de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada. 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 demuestran 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, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. 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

Sacarosa

Glicerol (E422)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxiestearato de macroglicerol
Sorbato potásico (E202)
Sacarina de sodio (E954)
Ciclamato de sodio
Aceite de menta, parcialmente desinfectado
Sabor del anís (etanol)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura, este medicamento debe usarse dentro de los 3 meses almacenado a una temperatura inferior a 25 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Para ver las condiciones de almacenamiento tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Botella (vidrio ámbar, Ph. Eur. Tipo III) equipado con gotero (LDPE) y cierre a prueba de manipulaciones a prueba de niños (PP):

- 1, 3 o 5 botellas de 10 ml de gotas orales en solución.
- 1 frasco de 30 ml de gotas orales en solución.

Botella (vidrio ámbar, Ph. Eur. Tipo III) con bomba y cabezal dispensador (PP):

- 1 frasco de 96 ml de gotas orales en solución.

Puede que no esten comercializados todos los tamaños de envases..

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales para su eliminación.

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

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

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018