

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Almus 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de hidrocloruro de tramadol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura de tamaño “4” de color blanco opaco conteniendo polvo blanco o casi blanco (14,4 mm x 5,33 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Salvo que se prescriba de otro modo, este medicamento se debe administrar de la siguiente forma:

Adultos

Normalmente, la dosis inicial de hidrocloruro de tramadol es de 50-100 mg (1 ó 2 cápsulas) seguida de 50 ó 100 mg cada 4-6 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 cápsulas) (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Debido a la cantidad de principio activo por cápsula, no puede usarse el medicamento en niños (menores de 12 años). Existen otras presentaciones alternativas comercializadas apropiadas para dosificar en niños.

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

Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidrocloruro de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocloruro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocloruro de tramadol (la opción que sea menor) (ver sección 5.1).

No se recomienda el uso de tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultrarrápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía, debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

Para administración oral.

Las cápsulas se deben tomar enteras, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin 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).

Duración de la administración

Este medicamento no se debe administrar durante más tiempo del estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento analgésico prolongado con tramadol, se debe llevar a cabo un control periódico cuidadoso (con pausas en el tratamiento si fuese necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol está contraindicado:

- en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en caso de intoxicación aguda originada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos,
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5),
- en pacientes que presentan 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 Almus únicamente se puede administrar con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o con presión intracranal elevada.

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

El uso concomitante de Tramadol Almus 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 opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir tramadol de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor y la duración del tratamiento concomitante 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).

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 hidrocloruro 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). Tramadol sólo debe ser utilizado en pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, si las circunstancias lo requieren.

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.

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.

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 Almus. El uso repetido de Tramadol Almus 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 Almus puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Tramadol Almus y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

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

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.

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/Etiope	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.

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

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.

Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6

- Se han notificado casos de pacientes que metabolizan ultrarrápido, especialmente en niños.
- Los padres o cuidadores deben ser informados, de la necesidad de supervisar estrechamente al niño, especialmente durante la primera administración, y llamar a un médico o servicio de emergencia si detectan algún signo inusual, incluyendo alteraciones de la conciencia, miosis, vómitos, convulsiones o depresión respiratoria (ver sección 4.9).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol Almus 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, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con tramadol.

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

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

El uso concomitante de Tramadol Almus 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 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 terapéutico 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 CYP3A4, como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida 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 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. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, Tramadol Almus 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

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 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 toman Tramadol Almus, 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 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 cardíacos

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 metabolismo y de la nutrición

Raras: alteraciones del apetito.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: depresión respiratoria, disnea.

Frecuencia no conocida: hipo.

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 del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: cefalea, somnolencia.

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

Frecuencia no conocida: 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 psiquiátricos

Raras: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse reacciones adversas psicológicas, que varían de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad 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. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).

Se pueden producir los siguientes síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, 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 gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, vómitos.

Poco frecuentes: arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis.

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

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: debilidad motora.

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos renales y urinarios

Raras: alteraciones en la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga.

Dependencia farmacológica

El uso repetido de Tramadol Almus 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: www.notificaram.es.

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 conciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria o parada respiratoria.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Se deben observar las normas 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. 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, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingestión 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros opioides, código ATC: N02AX02.

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

Tramadol tiene efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, las dosis analgésicas de tramadol en un amplio intervalo no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta menos a la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. 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 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 requieren 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, 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 (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

Tramadol se absorbe de forma rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg está comprendida entre 70-90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50-100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobre pasando el 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

La vida media de la fase de absorción es $0,38 \pm 0,18$ h.

Distribución

La vida media de la fase de distribución presenta un $t_{1/2}$ de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 µg/ml). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica.

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% de la dosis administrada, respectivamente).

Metabolismo o Biotransformación

La metabolización de tramadol en 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 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia original. Su semivida $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la misma que la de tramadol.

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

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática, la semivida puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, se han

determinado semividas de eliminación de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol) y, en un caso extremo, de 22,3 h y 36 h, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <5 ml/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ h y $16,9 \pm 3$ h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h, respectivamente.

Independientemente de la forma de administración, la semivida de eliminación $t_{1/2,8}$ es de aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar 1,4 veces, aproximadamente.

Linealidad

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.

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 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 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 y hembras no estuvo 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 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 hidrocloruro 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

Celulosa microcristalina PH 102
Almidón glicolato sódico de patata (Tipo A)
Sílice coloidal anhidra
Esterato de magnesio

Componentes de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol Almus cápsulas duras está disponible en envases blíster de PVC blanco opaco/PVDC-Aluminio.

Tamaños de envase: 10, 20, 30, 60 y 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Almus Farmaceutica, S.A.U.
Marie Curie, 54
08840 Viladecans (Barcelona), España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83921

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

Fecha de la primera autorización: 13/03/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025