

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mabron 100 mg/2 ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 50 mg de tramadol hidrocloreuro. Cada ampolla contiene 100 mg de tramadol hidrocloreuro en 2 ml de solución inyectable acuosa.

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de solución inyectable contiene 0,7 mg de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Ampollas de vidrio ámbar de color marrón que contienen una solución transparente, incolora o casi incolora inyectable o para perfusión.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso. Mabron está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

#### 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. Por lo general, se debe utilizar la dosis eficaz más baja para la analgesia. No se debe exceder la dosis diaria total de 400 mg de tramadol hidrocloreuro, excepto en circunstancias clínicas especiales. Sin embargo, las dosis de 800 mg/día en el postoperatorio, o incluso superiores en caso de dolor oncológico, son bien toleradas.

A menos que se prescriba lo contrario, el tramadol debe ser administrado según se especifica a continuación:

##### *Adultos y adolescentes mayores de 12 años*

La dosis habitual es de 50 a 100 mg de tramadol cada 6-8 horas y debe ajustarse a la respuesta (ver sección 5.1). Tramadol no debe, en ningún caso, administrarse durante más tiempo del estrictamente necesario.

Si es necesario el tratamiento crónico del dolor con tramadol, debido a la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se debe realizar un control regular y cuidadoso (si es necesario, con interrupciones en el tratamiento) para determinar cuándo y en qué medida se necesita un tratamiento adicional.

### *Población pediátrica*

#### *Niños mayores de 1 año*

La dosis única recomendada de tramadol es de 1 mg/kg a 2 mg/kg de peso corporal. En general, se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No se debe exceder una dosis diaria total de 8 mg de tramadol por kg de peso corporal o 400 mg de tramadol, la que sea menor, por día (ver sección 5.1).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Normalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada mayores de 75 años, la eliminación puede prolongarse. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

#### *Insuficiencia renal/diálisis y insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes, se debe considerar cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente. En casos graves de insuficiencia renal o hepática, no se recomienda el uso de tramadol solución inyectable.

#### Duración de la administración

Tramadol no debe administrarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad se considera necesario 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.

#### Forma de administración

La solución inyectable debe inyectarse lentamente o diluirse en una solución para perfusión y perfundirse. Puede administrarse vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o mediante perfusión intravenosa. Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.

Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en los últimos 14 días (ver sección 4.5).

Pacientes con epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento.

Para uso en el tratamiento de abstinencia de opiáceos.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

En pacientes sensibles a los opioides, el tramadol solo debe usarse con precaución.

### Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas 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 menor eficaz 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 debe tener cuidado al tratar a pacientes con depresión respiratoria, o si se administran concomitantemente medicamentos depresores del SNC (ver sección 4.5), o si la dosis administrada es significativamente superior a la recomendada (ver sección 4.9), ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

Se han comunicado convulsiones en pacientes que recibieron tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de tramadol exceden el límite máximo de dosis diaria recomendada (400 mg). Además, tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen 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.

Puede desarrollarse tolerancia, dependencia psíquica y física, especialmente después de un uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con tramadol sólo debe realizarse durante periodos cortos y bajo estricta supervisión médica.

Tramadol no es adecuado como sustituto en los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia a la morfina.

Cuando un paciente ya no requiere tratamiento con tramadol, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia.

### 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:

<i>Población</i>	<i>Prevalencia %</i>
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 %

### 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 de forma dependiente de la dosis. En pacientes que presentan ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.

### Insuficiencia suprarrenal

En ocasiones, los analgésicos opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir, dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

### 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.

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, se han observado interacciones potencialmente mortales sobre el sistema nervioso central, la función respiratoria y cardiovascular. No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con tramadol.

La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores centrales, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el SNC (ver sección 4.8).

#### Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

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 carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones

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

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 con hemorragias mayores y equimosis.

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

En un número limitado de estudios, la administración pre o posquirúrgica del antiemético ondansetrón, antagonista 5-HT<sub>3</sub>, 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 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. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

#### Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Incluso cuando se toma de acuerdo con las instrucciones, el tramadol puede causar efectos como somnolencia y mareos y, por lo tanto, puede afectar las reacciones de los conductores y operadores de máquinas. Esto se aplica particularmente junto con otras sustancias psicotrópicas, en particular el alcohol.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; Frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ; Raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ; Muy raras:  $<1/10.000$ ; Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

#### Trastornos del sistema inmune

Raras: reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: alteraciones del apetito.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

#### Trastornos psiquiátricos

Raras: alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas.

Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo alteraciones en la percepción de la toma de decisiones). Puede producir dependencia. Se pueden producir síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio,

hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: cefaleas, somnolencia.

Raras: parestesia, 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).

Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico.

#### Trastornos oculares

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa

#### Trastornos cardíacos

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

Raras: bradicardia.

#### Trastornos vasculares

Poco frecuentes: relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

#### Trastornos 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: estreñimiento, sequedad de boca, vómitos.

Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

#### Trastornos hepatobiliares

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 del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis.



Poco frecuentes: reacciones dérmicas (por ejemplo prurito, erupción cutánea, urticaria).

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raras: debilidad motora

#### Trastornos renales y urinarios

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

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

#### Exploraciones complementarias

Raras: presión arterial aumentada.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

#### Tratamiento

Se aplican las medidas generales de emergencia. Mantenga abiertas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantenga la respiración y la circulación dependiendo de los síntomas. El antídoto para la depresión respiratoria es la naloxona. En experimentos con animales, la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En tales casos, el diazepam debe administrarse por vía intravenosa.

Tramadol se elimina mínimamente del suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con tramadol con hemodiálisis o hemofiltración solos no es adecuado para la desintoxicación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . 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

Después de la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y completamente: se alcanza el pico de concentración sérica ( $C_{max}$ ) después de 45 min, y la biodisponibilidad es de casi el 100%.

### Distribución

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.

En humanos, el tramadol se metaboliza principalmente por N- y O-desmetilación y por conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Solo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias interindividuales entre los valores cuantitativos de otros metabolitos. Se han identificado once metabolitos en la orina.

Los estudios con animales han demostrado que el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia original por un factor de 2-4. Su vida media  $t_{1/2}$ , beta ( $\beta$ ) (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalo 5,4 – 9,6 h), es decir, similar al tramadol.

### Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi exclusivamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada.

La vida media de la fase de eliminación terminal ( $t_{1/2\beta}$ ) fue de 6,0 h, independientemente de la vía de administración. En pacientes mayores de 75 años, esto puede prolongarse por un factor de alrededor de 1,4. En voluntarios mayores de 75 años, la  $t_{1/2\beta}$  fue de  $7,0 + 1,6$  h con la administración oral.

En pacientes con cirrosis hepática se determinó  $t_{1/2\beta}$  tramadol en promedio  $13,3 + 4,9$  h y  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol) y en casos extremos 22,3 h y 36 h, respectivamente.

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 5$  ml/min) los valores fueron  $11,0 + 3,2$  h y  $16,9 \pm 3$  h y en casos extremos 19,5 h y 43,2 h, respectivamente.

### Linealidad/no linealidad

Dentro de las dosis terapéuticas, el tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal.

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación entre las concentraciones séricas y la acción analgésica depende de la dosis administrada, con variaciones considerables en casos aislados. Una concentración sérica de 100 a 300 ng/ml es generalmente efectiva.

### Paediatric population

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 oral y parenteral repetida de tramadol durante 6 a 26 semanas en ratas y perros y la administración oral durante 12 meses en perros, los análisis hematológicos, bioquímicos e histológicos no mostraron evidencia de cambios relacionados con la sustancia. Las manifestaciones del sistema nervioso central solo ocurrieron después de dosis altas considerablemente por encima del rango terapéutico: inquietud, salivación, convulsiones y reducción del aumento de peso. Las ratas y los perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente, y los perros dosis rectales de 20 mg/kg de peso corporal sin reacciones adversas.

En ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la mortalidad neonatal. En las crías, el retraso en el desarrollo se produjo en forma de trastornos de osificación y retraso en la apertura vaginal y ocular. La fertilidad masculina y femenina no se vio afectada. En conejos, hubo efectos tóxicos en animales gestantes a partir de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en las crías.

En algunos ensayos in-vitro hubo evidencia de efectos mutagénicos. Los ensayos in vivo no mostraron tales efectos. Según los conocimientos adquiridos hasta el momento, el tramadol se puede clasificar como no mutagénico.

Se han realizado estudios sobre el potencial tumorigénico del clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de ningún aumento relacionado con la sustancia en la incidencia de tumores. En el estudio en ratones, se observó un aumento de la incidencia de adenomas de células hepáticas en machos (un aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg) y un aumento de tumores pulmonares en hembras en todos los grupos de dosificación (significativo, pero no un aumento dependiente de la dosis).

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Trihidrato de acetato de sodio  
Agua para preparaciones inyectables  
Nitrógeno

### **6.2 Incompatibilidades**

Tramadol ha demostrado ser incompatible (inmiscible) con soluciones inyectables de diazepam, diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, midazolam, piroxicam e isoxicam.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Este medicamento se presenta en una ampolla de vidrio ámbar tipo I que contiene 2 ml de una solución de tramadol 50 mg/ml. Está disponible en cajas de 5, 10 o 100 ampollas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento debe abrirse en condiciones asépticas. Debe utilizarse inmediatamente y descartar cualquier contenido no utilizado.

Si se administra por vía intravenosa, debe administrarse mediante inyección intravenosa lenta, o puede diluirse con un líquido de perfusión intravenosa y administrarse mediante perfusión.

### Instrucciones de manipulación

### Cálculo del volumen de inyección

- 1) Calcular la dosis total de hidrocóloruro de tramadol (mg) requerida: peso corporal (Kg)  $\times$  dosis (mg/Kg).
- 2) Calcular el volumen (ml) de la solución diluida para ser inyectada: dividir la dosis total (mg) entre una concentración apropiada de solución diluida (mg/ml; ver tabla debajo).

*Tabla: Dilución de la solución inyectable*

50 mg solución inyectable + disolvente añadido	100 mg solución inyectable + disolvente añadido	Concentración de solución inyectable diluida (mg de hidrocóloruro de tramadol/ ml)
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

De acuerdo a sus cálculos, diluya el contenido de la ampolla añadiendo un disolvente adecuado, mezcle y administre el volumen calculado de solución diluida. Descarte la solución inyectable restante.

Este medicamento es física y químicamente compatible hasta 24 horas con bicarbonato de sodio al 4,2 % y solución de Ringer y hasta 5 días con las siguientes soluciones para perfusión:

- Cloruro de sodio al 0,9 %
- Cloruro de sodio al 0,18 % y glucosa al 4 %
- compuesto de lactato de sodio
- 5 % de glucosa
- Hemaccel

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**

Medochemie Ltd,  
1-10 Constantinoupoleos street,  
3011 Limassol,  
Chipre

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2023{ }

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2022

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/>).