

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Basi 50 mg/ml solución inyectable EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: tramadol hidrocloreuro  
Cada ampolla de 2 ml contiene 100 mg de tramadol hidrocloreuro.

#### Excipiente con efecto conocido

Sodio – 0,7 mg/ml (como acetato de sodio trihidrato) (ver sección 4.4)

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.  
Solución inyectable transparente, incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

Tramadol Basi 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. Normalmente se debe utilizar la dosis analgésica efectiva más baja. No deben superarse dosis diarias de 400 mg de tramadol hidrocloreuro, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales. Sin embargo, dosis de 800 mg/día en el postoperatorio, o incluso superiores en casos de dolor oncológico, son bien toleradas. A menos que se prescriba de otro modo, tramadol solución inyectable debe ser administrado según se especifica a continuación:

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

La dosis única habitual es de 50 a 100 mg de tramadol hidrocloreuro cada 6-8 horas y debe ajustarse según la respuesta (ver sección 5.1).

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar tramadol durante más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario un tratamiento del dolor a largo plazo con tramadol, teniendo en cuenta la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se debe realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con posibles interrupciones del tratamiento) para establecer si es necesario un tratamiento prolongado y hasta cuándo.

### *Población pediátrica*

Niños mayores de 1 año:

Dosis única: 1-2 mg/kg de peso corporal. Normalmente se debe utilizar la dosis analgésica efectiva más baja. La dosis diaria total no debe exceder la menor de estas dosis – 8 mg/kg de peso corporal o 400 mg de principio activo (ver sección 5.1).

### *Pacientes de edad avanzada*

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada hasta 75 años sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes 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.

### *Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. En casos de insuficiencia renal grave y/o insuficiencia hepática grave, no se recomienda este medicamento.

### Forma de administración

Este medicamento puede administrarse lentamente, mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. También puede diluirse en una solución para perfusión (por ejemplo, cloruro de sodio al 0,9%, solución de glucosa al 5%, soluciones de Ringer o de Ringer lactato) y administrarse mediante perfusión intravenosa.

### Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con Tramadol Basi, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

## **4.3. Contraindicaciones**

Tramadol hidrocloreuro está contraindicado:

- en la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los 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 monoamino oxidasa (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 a 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, 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, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

### *Riesgo de uso concomitante de medicamentos sedantes como 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 este medicamento 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).

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

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. El mayor riesgo puede estar asociado con la administración de dosis superiores a la dosis diaria máxima recomendada (400 mg). Tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones si se combina con otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (ver sección 4.5). Los pacientes con antecedentes de epilepsia o pacientes susceptibles de presentar crisis epilépticas sólo deben ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

### *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 Basi. El uso repetido de Tramadol Basi 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 Basi 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 Basi 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.

No se recomienda el uso de tramadol como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.

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

### *Trastornos respiratorios relacionados con el sueño*

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas la apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis.

En pacientes que presenten ACS debe considerarse reducir la dosis total de opioides.

#### *Insuficiencia suprarrenal*

En ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

#### *Metabolismo del CYP2D6*

Tramadol se metaboliza 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 incluyen 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:

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

#### *Uso postoperatorio en niños*

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

#### *Niños con deterioro de la función respiratoria*

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

#### Excipientes

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).

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 este medicamento.

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

Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe reducir la dosis de tramadol 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 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 y norepinefrina (ISRN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos o mirtazapina pueden provocar una toxicidad serotoninérgica.

Es probable que el síndrome serotoninérgico ocurra cuando se observa una de las siguientes manifestaciones:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular o inducido con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertensión y temperatura corporal  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  con clonus ocular o inducido.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos suele conducir a una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y la 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 con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.

Otros principios activos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción (ver sección 4.8).

En un número limitado de estudios, la administración pre o posquirúrgica del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub>, ondansetrón, 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. Hay pocos datos que respalden la seguridad del tramadol durante el embarazo humano. Por tanto, tramadol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

El 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 síntomas de abstinencia neonatal.

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

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

Incluso cuando se utiliza según las instrucciones, el tramadol puede provocar efectos como somnolencia y mareos y, por tanto, comprometer las reacciones de los conductores y operadores de máquinas. Esto se aplica especialmente en combinación con alcohol y otras sustancias psicotrópicas.

## **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:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$

Muy raras:  $< 1/10\ 000$

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: efectos sobre 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: presión arterial aumentada.

Trastornos vasculares

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

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos

Frecuentes: cefaleas, somnolencia

Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastorno 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 del metabolismo y de la nutrición

Raras: trastorno del apetito.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Raras: alucinaciones, estado confusional, alteraciones del sueño, 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 ocurrir dependencia de drogas.

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, acúfenos y síntomas inusuales del SNC (por ejemplo, confusión, ilusión, trastorno de despersonalización/desrealización, paranoia).

Trastornos oculares

Raras: miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: depresión respiratoria, disnea

Frecuencia no conocida: hipo

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas y se administran simultáneamente otras sustancias con acción depresora central (ver sección 4.5), puede producirse depresión respiratoria.

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca

Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (por ejemplo, sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: debilidad muscular

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración  
Frecuentes: fatiga.

#### Dependencia farmacológica

El uso repetido de Tramadol Basi puede provocar dependencia farmacológica, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

En principio, 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.

#### Tratamiento

Deben aplicarse medidas generales de emergencia. Mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. El antídoto para la depresión respiratoria es la naloxona. Estudios en animales han demostrado que naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa. Tramadol se elimina mínimamente del suero mediante hemodiálisis o hemofiltración. Por este motivo, la hemodiálisis y la hemofiltración por sí solas no son adecuadas para el tratamiento de la intoxicación aguda por tramadol.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos. Otros opioides, código ATC: N02AX02.

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\delta$  ( $\delta$ ), y  $\kappa$  ( $\kappa$ ) 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 2.000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las

indicaciones 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

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%.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). La unión a las proteínas plasmáticas 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).

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

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.

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. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol), en un caso extremo se determinaron 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.

En humanos, el tramadol se metaboliza principalmente mediante N- y O-desmetilación y por conjugación de productos de O-desmetilación 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 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.

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, bioquímicos 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

Acetato de sodio trihidrato  
Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

Se ha demostrado que tramadol solución inyectable es incompatible (inmiscible) con soluciones de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam y nitroglicerina.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

Este medicamento debe usarse inmediatamente después de abrir la ampolla/dilución.

#### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

#### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol Basi solución inyectable se presenta en ampollas de tipo I de vidrio incoloro de 2 ml (envases de 10 y 50 ampollas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial para su eliminación.

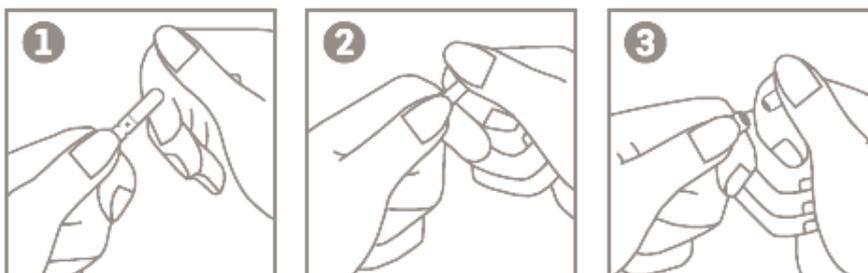
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los medicamentos destinados a la administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su uso. Este medicamento sólo debe administrarse si la solución es transparente y libre de partículas visibles, y si el envase no está dañado.

Este medicamento es para un solo uso. El contenido no utilizado debe desecharse inmediatamente.

#### Instrucciones para abrir ampollas OPC (One-Point-Cut)

1. Sostener el cuerpo de la ampolla entre el pulgar y el índice, con la punta hacia arriba;
2. Colocar el dedo índice de la otra mano apoyando la parte superior de la ampolla. Colocar el pulgar encima de la punta;
3. Con los dedos índices juntos, presionar el área de la punta para abrir la ampolla.



### 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A  
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15  
3450-232 Mortágua  
Portugal  
Tel: + 351 231 920 250  
Fax: + 351 231 921 055  
E-mail: [basi@basi.pt](mailto:basi@basi.pt)

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

89.204

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2023

Fecha de la última renovación: >

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

Julio 2024

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