

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tradonal retard 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada.  
Tradonal retard 100 mg cápsulas duras de liberación prolongada.  
Tradonal retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada.  
Tradonal retard 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene 50 mg de hidroclicloruro de tramadol.  
Una cápsula contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.  
Una cápsula contiene 150 mg de hidroclicloruro de tramadol.  
Una cápsula contiene 200 mg de hidroclicloruro de tramadol.

#### Excipiente con efecto conocido

La cápsula de 50 mg contiene sacarosa (9,375 mg/cápsula).  
La cápsula de 100 mg contiene sacarosa (18,75 mg/cápsula).  
La cápsula de 150 mg contiene sacarosa (28,125 mg/cápsula).  
La cápsula de 200 mg contiene sacarosa (37,5 mg/cápsula).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Las cápsulas de 50 mg son verdes oscuras y marcadas con las siglas T50SR.  
Las cápsulas de 100 mg son blancas y marcadas con las siglas T100SR.  
Las cápsulas de 150 mg son verdes oscuras y marcadas con las siglas T150SR.  
Las cápsulas de 200 mg son amarillas y marcadas con las siglas T200SR.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada o severa.

#### 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.  
En general, se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

##### *Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad*

La dosis inicial habitual es 50-100 mg dos veces al día, una por la mañana y otra por la noche. Esta dosis puede incrementarse hasta 150-200 mg dos veces al día según la intensidad del dolor.

Si es necesario el tratamiento del dolor a largo plazo con tramadol hidroclicloruro debido a la naturaleza e intensidad de la enfermedad, se debe realizar una monitorización regular y cuidadosa (si es necesario con descansos en el tratamiento) para establecer si es necesario continuar el tratamiento y su duración.

No se recomienda superar la administración de una dosis oral diaria total de 400 mg, salvo en circunstancias clínicas especiales.

*Población pediátrica:*

*Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 12 años , ya que no se han establecido la seguridad y eficacia.*

*Pacientes de edad avanzada:*

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes mayores de 75 años de edad puede producirse una prolongación de la eliminación. Hay un incremento del 17% en la semivida terminal de eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades del paciente.

*Pacientes con insuficiencia hepática o renal:*

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 pacientes con alteración grave de la función hepática y/o renal no se recomienda utilizar este medicamento.

Forma de administración

Se recomienda la administración de las cápsulas por vía oral dos veces al día. Las cápsulas pueden tomarse independientemente de las comidas, ingeridas enteras con un poco de agua.

*Pacientes con dificultad para tragar:*

En estos casos se pueden abrir las cápsulas y, con cuidado, depositar los gránulos en una cuchara para proceder a su ingesta con la ayuda de un poco de agua. No masticar ni triturar los gránulos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Tramadol no se debe usar en pacientes:

- Con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Con intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.
- Si están recibiendo un tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de la monoamina oxidasa (para tratar la depresión) o que lo han recibido dentro de los 14 días anteriores al inicio del tratamiento con Tradonal retard.
- Que padecen epilepsia incontrolada.

Tramadol no se debe utilizar para el tratamiento de abstinencia a narcóticos.

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

*Riesgo derivado del uso concomitante con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas:*

El uso concomitante de tramadol con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes en los que otras alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir de forma concomitante Tramadol con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis más baja efectiva, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si aparecen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Debido a esto, es muy importante informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben estar alerta por si aparecen estos síntomas (ver sección 4.5).

### *Riesgo de tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia:*

Tramadol puede causar dependencia física y psíquica, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Cuando un paciente ya no necesita el tratamiento con tramadol, es aconsejable que se reduzca la dosis gradualmente, para prevenir la aparición de síntomas de abstinencia.

En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento debe realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica. En raras ocasiones a dosis terapéuticas, tramadol puede causar síntomas de abstinencia.

Tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes opioide-dependientes. El medicamento no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina, aunque sea un agonista opioide.

### *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.

### *Metabolismo CYP2D6*

Tramadol se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6. En pacientes con deficiencia o falta total de esta enzima puede que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos hay riesgo de que se desarrollen los efectos adversos típicos de la toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas normalmente.

Los síntomas generales de toxicidad por opioides incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves, podrían aparecer síntomas de depresión respiratoria y circulatoria, lo que puede ser potencialmente mortal y, en casos muy raros, mortal. Las estimaciones de la prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en las diferentes poblaciones se resumen a continuación:

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

Se han descrito convulsiones a dosis terapéuticas y el riesgo puede aumentar con dosis que excedan el límite superior de la dosis diaria normal recomendada. Los pacientes con historial de epilepsia o susceptibles de sufrir crisis, deberían ser tratados con tramadol solamente si existen razones convincentes. El riesgo de convulsiones puede incrementarse en pacientes tratados con tramadol y medicación concomitante que pueda reducir el umbral de convulsión (ver sección 4.5).

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a opiáceos, y en pacientes con alteración grave de la función renal o hepática, traumatismos craneales, nivel de consciencia disminuido, hipertensión intracraneal o pacientes en estado de shock o con riesgo de convulsiones.

A las dosis terapéuticas recomendadas es infrecuente que tramadol produzca depresión respiratoria clínicamente relevante. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se administre tramadol a pacientes con depresión respiratoria preexistente o con secreción bronquial excesiva, así como en aquellos pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con fármacos depresores del SNC.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

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

#### Insuficiencia suprarrenal

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

#### Población pediátrica

##### *Uso postoperatorio en niños:*

Se han reportado casos de niños a los que se ha tratado con tramadol en el postoperatorio, tras una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño. Este tratamiento ha conducido a efectos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se debe tener especial cuidado cuando se administra tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y se debe llevar a cabo una cuidadosa monitorización por si aparecen síntomas de toxicidad por opioides, incluyendo depresión respiratoria.

##### *Niños con la función respiratoria comprometida:*

No se recomienda el uso de tramadol en niños en los que la función respiratoria pudiera estar comprometida, incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades graves cardíacas o respiratorias, infecciones pulmonares o del tracto respiratorio superior, traumatismos múltiples o procedimientos quirúrgicos complejos. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

#### Advertencias sobre excipientes

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

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

Pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa dentro de los 14 días anteriores a la administración del opioide petidina han experimentado interacciones que suponen un riesgo para la vida y que afectan al sistema nervioso central, así como a los centros respiratorio y de la circulación. La posibilidad de que ocurran interacciones similares entre los inhibidores de la monoamino oxidasa y tramadol no puede ser excluida.

Tramadol puede potenciar los efectos depresores del SNC de otros medicamentos de acción central (incluido el alcohol) cuando se administran de forma concomitante.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a la acción aditiva de ambos como depresores del SNC. La dosis y duración del tratamiento concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos (ATC), antipsicóticos y otros medicamentos

que reducen el umbral de convulsión (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) (ver sección 4.4).

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

La administración de Tradonal retard junto con carbamazepina puede provocar una marcada disminución de la concentración sérica de tramadol que puede reducir la eficacia analgésica y acortar su duración de acción.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (ej.: warfarina) ya que se han comunicado algunos casos de aumento del INR y equimosis.

La administración simultánea de los agonistas/antagonistas (ej., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol no está recomendada ya que teóricamente es posible que el efecto analgésico de un agonista puro se reduzca en estas circunstancias.

El efecto analgésico de tramadol está mediado, en parte, por la inhibición de la recaptación de norepinefrina y el aumento de la liberación de serotonina (5-HT). Según estudios, la administración pre- o postoperatoria del antagonista antiemético 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón aumentó los requerimientos de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Tramadol no interacciona con los alimentos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Tradonal retard no se debe utilizar durante el embarazo ya que no se dispone de suficiente información para valorar la seguridad del tramadol en mujeres gestantes. Tramadol, administrado antes o durante el parto, no afecta a la contractilidad uterina. En neonatos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria por lo general sin importancia clínica.

##### Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis de tramadol tomada por la madre se excreta en la leche. En el periodo inmediatamente después del parto, dosis diarias orales de hasta 400 mg tomadas por la madre, corresponden a una cantidad media de tramadol ingerida por el lactante del 3% de la dosis ajustada al peso de la madre. Debido a esto, tramadol no debe utilizarse durante la lactancia, o bien, la lactancia debe suspenderse durante el tratamiento con tramadol. En general, no es necesario suspender la lactancia tras una única dosis de tramadol.

##### Fertilidad

Estudios en animales no mostraron efectos del tramadol sobre la fertilidad, capacidad reproductiva ni desarrollo de la descendencia.

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

Tramadol puede causar somnolencia y este efecto puede verse potenciado por el alcohol, los antihistamínicos y otros depresores del SNC. Si los pacientes se ven afectados, se les debe advertir que no conduzcan ni manejen maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareo, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): reacciones alérgicas (ej., disnea, broncoespasmo, silbidos, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): cambios en el apetito.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipoglucemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos:

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): los efectos secundarios psíquicos que pueden ocurrir después de la administración de tramadol varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios en el humor (usualmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (ej., decisión en el comportamiento, desórdenes en la percepción), alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño y pesadillas.

La administración prolongada de Tradonal retard puede conducir a dependencia (ver sección 4.4). Los síntomas por el síndrome de abstinencia, similares a los que ocurren durante la retirada de opiáceos, pueden ser los siguientes: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Trastornos del sistema nervioso:

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

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): dolor de cabeza, somnolencia.

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): convulsiones epileptiformes ocurridas principalmente tras la administración de altas dosis del tramadol o después del tratamiento concomitante con fármacos que pueden bajar el umbral de convulsión o que por sí mismos induzcan convulsiones cerebrales (ej., los antidepresivos o los antipsicóticos, ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Parestesia y temblor

Muy raros ( $< 1/10.000$ ): vértigo.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles): síndrome serotoninérgico.

Trastornos oculares:

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): visión borrosa.

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): efectos sobre la regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estos efectos adversos pueden ocurrir especialmente con la administración intravenosa y en pacientes físicamente estresados.

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): bradicardia, aumento en la presión arterial.

Trastornos vasculares:

Muy raros ( $< 1/10.000$ ): rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles): hipo.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): vómitos, náuseas.

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): estreñimiento, sequedad de boca.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón).

Trastornos hepatobiliares:

En algunos casos aislados se ha registrado un aumento en los valores de los enzimas hepáticos en conexión temporal con el uso terapéutico del tramadol.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): sudoración.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): reacciones de la piel (ej., prurito, erupción, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): debilidad motora.

Trastornos renales y urinarios:

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): trastornos en la micción (dificultad al miccionar y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): fatiga.

Se ha reportado un empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal.

Se ha reportado depresión respiratoria, que puede ocurrir si las dosis recomendadas se exceden considerablemente y si se administran concomitantemente otras sustancias depresoras centrales (ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### 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](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis por tramadol incluyen vómitos, miosis, sedación, crisis epilépticas, depresión respiratoria e hipotensión, con fallo circulatorio y coma. Puede también ocurrir fallo respiratorio. Estos síntomas son típicos de los analgésicos opioides. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

En caso de sobredosis, se debe proceder al mantenimiento de las funciones respiratoria y cardiovascular. Se puede revertir la depresión respiratoria utilizando naloxona y las crisis pueden ser controladas con diazepam. La administración de naloxona puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas.

El tratamiento de la sobredosis aguda por tramadol utilizando únicamente hemodiálisis o hemofiltración no es suficiente ni adecuado, debido a la lenta eliminación del tramadol del suero por estas vías.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros opioides, código ATC: N02AX02

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

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

### Población pediátrica

Se han investigado los efectos de la administración enteral y parenteral de tramadol en ensayos clínicos en los que participaron más de 2.000 pacientes pediátricos con edades entre los recién nacidos y los 17 años de edad. Las indicaciones estudiadas en esos ensayos clínicos para el tratamiento del dolor incluían dolor después de la cirugía (principalmente abdominal), después de extracciones quirúrgicas dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

A dosis únicas de hasta 2 mg/kg o dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (y hasta un máximo de 400 mg por día) se encontró que la eficacia del tramadol era superior al placebo, y superior o igual al paracetamol, nalbupina, petidina o dosis bajas de morfina. Los ensayos realizados confirmaron la eficacia del tramadol. El perfil de seguridad del tramadol fue similar en pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 año (ver sección 4.2).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Un 90% del tramadol liberado de la cápsula se absorbe después de la administración oral. La biodisponibilidad media absoluta es aproximadamente 70%, independientemente de la toma concomitante de alimentos.

La diferencia entre tramadol disponible no metabolizado y absorbido se debe probablemente al bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso después de la administración oral es como máximo del 30%.

### Distribución

Tramadol tiene una alta afinidad por los tejidos, con un volumen aparente de distribución de  $203 \pm 40$  litros tras la administración oral a voluntarios sanos. La unión a proteínas está limitada al 20%. Después de la administración de dosis únicas de Tradonal retard 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada la concentración máxima en plasma  $C_{m\acute{a}x} 70 \pm 16$  ng/ml se alcanza después de 5,3 h. Después de la administración de Tradonal retard 100 mg cápsulas duras de liberación prolongada, la  $C_{m\acute{a}x} 137 \pm 27$  ng/ml se alcanza después de 5,9 h. Posteriormente a la administración de Tradonal retard 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada la  $C_{m\acute{a}x} 294 \pm 82$  ng/ml se alcanza después de 6,5 h. El medicamento de referencia (Tramadol Cápsulas de Liberación Inmediata, administrado con una dosis total de 200 mg tramadol hidrocloreuro) alcanza una concentración máxima  $C_{m\acute{a}x}$  de  $640 \pm 143$  ng/ml después de 2,0 horas.

La biodisponibilidad relativa de la formulación de liberación modificada después de administrar una dosis única es del 89% y se incrementa al 100% después de la administración de dosis múltiples en comparación con el producto de referencia.



Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. En la leche materna se encontraron cantidades muy pequeñas de la sustancia y su derivado O-demetil (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis aplicada).

#### Biotransformación

En humanos tramadol se metaboliza principalmente por medio de N- y O-demetilación y conjugación de productos O-demetilados con ácido glucurónico. Solamente O-desmetil-tramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los otros metabolitos. Hasta ahora, se han encontrado en orina once metabolitos. Los experimentos en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia inicial. Su semivida  $t_{1/2\beta}$  (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (rango 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

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

#### Eliminación

La semivida de eliminación  $t_{1/2\beta}$  es de aproximadamente 6 h, independientemente del modo de administración. En pacientes mayores de 75 años de edad puede prolongarse por un factor de 1,4.

Tramadol y sus metabolitos se excretan casi por completo por vía renal. La excreción urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de alteración en la función hepática y renal la semivida puede prolongarse ligeramente. En pacientes con cirrosis hepática, se ha determinado la semivida de eliminación en  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol), en un caso extremo llegaron hasta 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 llegaron hasta 19,5 h y 43,2 h, respectivamente.

#### Linealidad

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

#### Relación farmacocinética / farmacodinámica

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

Población pediátrica La farmacocinética del tramadol y de O-desmetiltramadol tras la administración oral de dosis única y de dosis múltiples a sujetos de 1 año a 16 años se encontró que eran generalmente similares 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 de edad, se ha investigado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol, pero no se ha caracterizado completamente. La información de estudios que incluyen este grupo de edad indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 aumenta continuamente en neonatos, y se supone que los niveles adultos de actividad de CYP2D6 se alcanzan a aproximadamente al año de edad. Además, los sistemas inmaduros de glucuronidación y la función renal inmadura pueden producir una lenta eliminación y acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año de edad.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico no mostraron riesgo especial en humanos. Los estudios de tramadol en ratas y conejos no han revelado efectos teratogénicos. Sin embargo, apareció

embriotoxicidad en forma de osificación retardada. La fertilidad, la función reproductora y el desarrollo de la descendencia no se vieron afectados.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Contenido de la cápsula: esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz), sílice coloidal anhidra, etilcelulosa, goma, talco.

Cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E 171).

Las cápsulas de 50 mg y 150 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E 172) e indigotina (E 132). Las cápsulas de 200 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E 172).

La tinta de imprimir contiene goma-laca, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol e hidróxido de amonio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

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

Blíster de PVC/PVDC blanco opaco y lámina de aluminio. Cada blíster contiene 10 cápsulas.

Cada envase contiene 10, 20, 30, 50, 60 ó 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13  
Irlanda

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

Tradonal retard 50 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 62110.

Tradonal retard 100 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 62111.

Tradonal retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 62112.

Tradonal retard 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 62113.

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

Fecha de la primera autorización: 11/02/1999.

Fecha de la última renovación: 29/08/2007.

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

03/2022

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