

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol VIR 100 mg/ml gotas orales en solución EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml (40 gotas) contiene 100 mg de Tramadol hidrocloreto.

Para los excipientes ver apartado 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Tramadol VIR se administrará por vía oral, preferentemente fuera de las comidas. Las gotas deben tomarse con un poco de líquido (por ejemplo un vaso de agua) o bien disueltas en una cucharadita o un terrón de azúcar.

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la posología de tramadol en adultos y niños mayores de 12 años debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la respuesta individual de cada paciente.

#### Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Normalmente, la dosis inicial de Tramadol VIR es de 50-100 mg (20-40 gotas) seguida de 50 ó 100 mg cada 6-8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (160 gotas).

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

#### Pacientes con la función renal alterada y/o enfermedad hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática graves, no está recomendada la administración de Tramadol VIR. En insuficiencias moderadas deberá considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.

#### Administración a 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 que esté clínicamente manifiesta. En pacientes de edad más avanzada (>75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación después de la administración oral. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

#### Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las

dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

### 4.3. Contraindicaciones

Tramadol VIR gotas orales está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad conocida a tramadol o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Epilepsia que no esté controlada con tratamiento
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.
- Pacientes afectados por intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino-oxidasa o antes de las dos semanas de su supresión.

Tramadol VIR no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *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. El uso repetido de tramadol 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 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 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.

Tramadol VIR puede administrarse, únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo como antipsicóticos,

antidepresivos, analgésicos de acción central o anestésicos (ver apartado 4.5. "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Tramadol VIR sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos.

Tramadol VIR debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal (con una aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), o trastornos hepáticos y se deberá aumentar los intervalos entre dosis a 12 horas.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física en especial después del uso a largo plazo. Se recomienda siempre que sea posible ajustar la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima recomendada con el fin de evitar la aparición de reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, somnolencia y sedación. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Tramadol VIR sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

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

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opiáceos. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia morfínico.

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

Tramadol VIR debe administrarse con precaución en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6) tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida, ketoconazol y eritromicina ya que pueden potenciar la toxicidad del mismo al aumentar su concentración plasmática (ver apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

#### *Trastornos respiratorios relacionados con el sueño*

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas 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. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

#### *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*

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar <efectos adversos> de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	Prevalencia %
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %

Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

#### *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.

#### *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 sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa- isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Por contener hidroxistearato de macroglicerol puede provocar molestias de estómago y diarrea.

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

Tramadol VIR no debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver apartado 4.3. "Contraindicaciones").

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

La administración simultánea de Tramadol VIR con sustancias depresoras centrales, incluyendo anestésicos y alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver apartado 4.8. "Reacciones adversas").

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

Los medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6) tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida, ketoconazol y eritromicina, deben administrarse con precaución en pacientes que estén en tratamiento simultáneo con Tramadol VIR, ya que pueden potenciar la toxicidad al aumentar su concentración plasmática.

La cimetidina es un inhibidor del citocromo P-450, con lo que podría aumentar los niveles séricos de tramadol y prolongar su eliminación. Aunque no se debe esperar interacciones de relevancia clínica entre tramadol y cimetidina, se deberá tener precaución si se administran simultáneamente.

La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

No es aconsejable combinar la administración de tramadol con una mezcla de agonistas/antagonistas (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en tales circunstancias.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de antidepresivos tricíclicos, de antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

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

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) y equimosis.

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

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de una evidencia adecuada acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, Tramadol VIR no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica.

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.

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

Puede causar somnolencia y este efecto puede ser potenciado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si resultan afectados.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

##### *Alteraciones psiquiátricas:*

Raras (<0,1%): alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño y pesadillas. Alteraciones de humor (euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia.

##### *Alteraciones del sistema nervioso central y periférico:*

Muy frecuentes (>10%): vértigos.

Frecuentes (1-10%): cefaleas y confusión.

Raras (<0,1%): alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes.

Indeterminada: Síndrome serotoninérgico.

Se han comunicado convulsiones epileptiformes, tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver apartados 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y 4.5. "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

##### *Alteraciones de la visión:*

Raras (<0,1%): visión borrosa.

##### *Alteraciones del sistema cardiovascular:*

Poco frecuentes (<1%): taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular. Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras (<0,1%): bradicardia, aumento de la presión arterial.

##### *Alteraciones respiratorias:*

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma.

Frecuencia no conocida: hipo.

##### *Alteraciones gastrointestinales:*

Muy frecuentes (>10%): náuseas.

Frecuentes (1-10%): vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.

Poco frecuentes (<1%): irritación gastrointestinal.

##### *Alteraciones del hígado y sistema biliar:*

En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

##### *Alteraciones cutáneas:*

Frecuentes (1-10%): sudoración.

Poco frecuentes (<1%): reacciones cutáneas (p.e. prurito, erupción cutánea, urticaria).

##### *Alteraciones músculo-esqueléticas:*

Raras (<0,1%): debilidad motora.

##### *Alteraciones urinarias:*

Raras (<0,1%): dificultad en la micción y retención urinaria.

##### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

#### *Otras alteraciones:*

Raras (<0,1%): reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncospasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxia, agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la administración discontinua de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central.

#### Dependencia farmacológica

El uso repetido de tramadol 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).

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas*

Fundamentalmente es de esperar en las intoxicaciones con tramadol un cuadro sintomatológico similar al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación del conocimiento hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

#### *Tratamiento*

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. Se procederá a la evacuación gástrica mediante la inducción del vómito (paciente consciente) o al lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona ha demostrado carecer de efecto sobre las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam i.v.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo terapéutico: N02A (ATC: N02AX02, Analgésicos).

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , 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 antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Tampoco afecta la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 - 1/6 de la de morfina.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg está comprendida entre 70-90%. Tras la administración oral repetida cada 6



horas de 50-100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

### Distribución

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

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

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

### Metabolismo o Biotransformación

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media  $t_{1/2\beta}$  (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

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.

### Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. 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 inferior a 5 ml/min) los valores fueron  $11\pm 3,2$  h y  $16,9\pm 3$  h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

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

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre 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.

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

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol, durante 6 - 26 semanas a ratas y perros así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores a la dosis terapéutica, se presentaron síntomas nerviosos centrales: agitación, salivación, convulsiones y reducción de la ganancia de peso. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal



respectivamente; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

En ratas, dosis de tramadol desde 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y apertura retrasada de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos no estuvo afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa reducida de embarazo. 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 clorhidrato 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 hepato celulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis) en las hembras de todos los grupos de dosificación

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Los excipientes de Tramadol VIR gotas orales son glicerol, propilenglicol, sacarosa, ciclamato sódico, sacarina sódica, sorbato potásico, hidroxisterato de macroglicol, aroma menta, aroma anís, agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

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

3 años

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

No se requiere ninguna precaución especial de conservación

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

Tramadol VIR 100 mg/ml gotas orales en solución se presenta en frasco de vidrio de color marrón, con cuentagotas y cierre de polipropileno de color blanco con cierre para niños.  
Envase de 20 ml.

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

Ninguna especial

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

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

Industria Química y Farmacéutica VIR S.A.

C/ Laguna 66-70, Poligono Industrial URTINSA II, 28923 Alcorcón (Madrid) – España

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

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

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

Mayo 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://aemps.gob.es/>