

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2 ml de solución inyectable y para perfusión (1 ampolla) contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol. 1 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 50 mg de hidroclicloruro de tramadol.

#### Excipiente con efecto conocido:

2 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 1,402 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

La solución inyectable y para perfusión es transparente, incolora y prácticamente libre de partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la susceptibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No se debe superar una dosis diaria total de 400 mg de hidroclicloruro de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, la solución inyectable y para perfusión de hidroclicloruro de tramadol se debe administrar de la siguiente forma:

*Adultos y adolescentes mayores de 12 años*

Presentación	Dosis única	Dosis diaria máxima
Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión	100 mg cada 4 a 6 horas  (1 ampolla) (ver sección 5.1)	400 mg  (hasta 4 ampollas)

Si no hay suficiente alivio del dolor después de la administración de una dosis única de 50 mg de hidroclicloruro de tramadol en 30 a 60 minutos, se puede administrar una segunda dosis única de 50 mg. Si el

dolor severo es probable que la demanda sea más alta, la dosis única más alta de tramadol solución inyectable (100 mg de hidroclicloruro de tramadol) puede administrarse como la dosis inicial.

Dependiendo del dolor, el efecto dura de 4 a 6 horas. En el tratamiento del dolor postoperatorio intenso, pueden ser necesarias incluso dosis más altas para la analgesia bajo demanda en el período postoperatorio temprano. Los requerimientos analgésicos durante un período de 24 horas generalmente no son más altos que durante la administración convencional.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

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

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

En casos de insuficiencia hepática renal y / o grave no se recomienda el uso de este medicamento.

#### *Población pediátrica*

Este medicamento está contraindicado para niños menores de 1 año.

Los niños de 1 a 11 años de edad reciben una dosis única de 1 a 2 mg de hidroclicloruro de tramadol por kilogramo de peso corporal. En general, se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No se debe exceder una dosis diaria de 8 mg por kg de peso corporal o 400 mg. Debe administrarse la menor de las dos dosis.

Para este fin, el contenido de la ampolla se diluye con agua para inyección. Para más información sobre diluciones apropiadas, ver sección 6.6.

#### *Observación*

Las dosis recomendadas tienen la intención de ser una guía. Por lo general, se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para la analgesia. El manejo del dolor crónico debería preferirse en un horario fijo de dosificación.

#### Forma de administración

La solución inyectable y para perfusión debe administrarse lentamente, es decir, 1 ml de solución inyectable y para perfusión (equivalente a 50 mg de hidroclicloruro de tramadol) por minuto, o diluida en solución de perfusión e infundida.

Este medicamento puede administrarse por inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o por infusión intravenosa.

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### Duración de la administración

Tramadol no debe administrarse bajo ninguna circunstancia más de lo estrictamente necesario para el tratamiento. Si se considera necesario el tratamiento prolongado del dolor con este medicamento debido a la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se debe controlar con cuidado y regularmente (si es necesario

con interrupciones en el tratamiento) para establecer si, y a qué medida, aún se necesita un tratamiento adicional.

#### *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 está contraindicada:

- Hipersensibilidad al tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con intoxicación aguda originada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos.
- En pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5).
- En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

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

Este medicamento únicamente se puede administrar con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada.

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

Se debe administrar con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5) o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver sección 4.9), ya que en estas situaciones no se puede excluir que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado 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 (ver sección 4.5). Tramadol sólo se debe utilizar en pacientes epilépticos o susceptibles de sufrir crisis epilépticas en circunstancias excepcionales.

#### Síndrome serotoninérgico

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS 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.

#### 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 no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Cuando un paciente ya no necesita terapia con tramadol, puede ser recomendable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

#### *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%
Europa 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.

#### Sodio

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

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

Tramadol Krka solución inyectable y para perfusión no se debe combinar con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3).

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

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

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

El uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

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

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

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

Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p.ej. warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.

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

En un número limitado de estudios, la administración pre o postoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT<sub>3</sub>) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

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

##### Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no se debe usar en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que, en general, no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

#### Lactancia

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. 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 farmacovigilancia no sugiere que tramadol tenga algún efecto sobre la fertilidad. Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad.

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

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras usan tramadol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

### **4.8. Reacciones adversas**

La administración intravenosa rápida se puede asociar a una incidencia más alta de reacciones adversa y, por lo tanto, se debe evitar.

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, que aparecen en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

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

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

Muy raras:  $< 1/10\ 000$

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

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

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

#### *Trastornos cardiovasculares*

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

*Raras:* bradicardia.

### *Exploraciones complementarias*

*Raras:* aumento de la presión arterial.

### *Trastornos vasculares*

*Poco frecuentes:* relativos a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

### *Trastornos del sistema nervioso*

*Muy frecuentes:* mareo.

*Frecuentes:* cefaleas, somnolencia.

*Raras:* alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación, síncope.

*Frecuencia no conocida:* trastornos del habla, síndrome serotoninérgico.

Las convulsiones se producen principalmente después de la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

*Raras:* alteraciones del apetito.

*Frecuencia no conocida:* hipoglucemia.

### *Trastornos psiquiátricos:*

*Raras:* alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de la solución inyectable y para perfusión de hidrocloreto de tramadol pueden presentarse reacciones adversas psicológicas, cuya intensidad y naturaleza varían dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento. Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminución, a veces aumento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede producir dependencia<sup>1</sup>.

Se pueden producir los siguientes síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

### *Trastornos oculares*

*Raras:* miosis, midriasis, visión borrosa.

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

*Raras:* depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria.

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

*Frecuencia no conocida:* hipo.

#### *Trastornos gastrointestinales*

*Muy frecuentes:* náuseas.

*Frecuentes:* vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

*Poco frecuentes:* arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez), diarrea.

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

#### *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*

*Frecuentes:* sudoración.

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

#### *Trastornos musculoesqueléticos*

*Raras:* debilidad motora.

#### *Trastornos renales y urinarios*

*Raras:* alteraciones en la micción (dificultad para orinar, disuria y retención urinaria).

#### *Trastornos generales*

*Frecuentes:* fatiga.

<sup>1</sup>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).

#### 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). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **4.9. Sobredosis**

### *Síntomas*

En principio, en las intoxicaciones con tramadol se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, incluyen miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria o parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

### *Tratamiento*

Se deben aplicar las normas generales para casos de emergencia. Despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por la solución inyectable y para perfusión de hidrocloreuro de tramadol.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: opioides, otros opioides, código ATC: N02AX02.

#### Mecanismo de acción

Tramadol es un analgésico de acción central que posee propiedades agonistas 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.

#### Eficacia clínica y de seguridad

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

#### Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral de tramadol se han investigado en ensayos clínicos en los que han participado más de 2.000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en esos ensayos clínicos incluyeron dolor después de una cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

Se ha comprobado que la eficacia de tramadol es superior a placebo, y superior o igual a paracetamol, nalbufina, petidina o dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (hasta un máximo de 400 mg por día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver sección 4.2).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Más del 90% de tramadol se absorbe después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente del 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimentos. La diferencia entre el tramadol disponible absorbido y no metabolizado probablemente se deba al bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso después de la administración oral es un máximo del 30%.

#### Distribución

Después del uso oral de 100 mg de tramadol en forma líquida, las concentraciones plasmáticas máximas después de 1,2 horas se calculan como  $C_{\max} = 309 \pm 90$  ng / ml. Después de la misma dosis en forma oral sólida, las concentraciones plasmáticas máximas después de 2 horas son  $C_{\max} = 280 \pm 49$  ng / ml.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ( $V_d, \beta = 203 \pm 40$  l). La unión a proteínas séricas es aproximadamente del 20%

Tramadol pasa las barreras placentaria y hematoencefalica . Se encuentran cantidades muy pequeñas de la sustancia y su derivado O-desmetilo en la leche materna (0.1% y 0.02% respectivamente de la dosis administrada).

#### Biotransformación

En humanos, el tramadol se metaboliza principalmente por medio de la desmetilación de N y O y la conjugación de los productos de desmetilación con ácido glucurónico. Solo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los otros metabolitos. Hasta ahora, se han encontrado once metabolitos en la orina. Los experimentos en animales han demostrado que O desmethyltramadol es más potente que la sustancia original por el factor 2-4. Su vida media  $t_{1/2, \beta}$  (6 voluntarios sanos) es de 7.9 horas (rango 5.4-9.6 h) y es aproximadamente la del tramadol.

La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 implicadas en la biotransformación de tramadol puede afectar la concentración plasmática de tramadol o su metabolito activo. Hasta ahora, no se han informado interacciones clínicamente relevantes.

#### Eliminación

El tramadol y sus metabolitos se excretan casi por completo a través de los riñones. La excreción urinaria acumulada es el 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. La semivida de eliminación  $t_{1/2, \beta}$  es aproximadamente de 6 h, independientemente del modo de administración. En pacientes mayores de 75 años de edad, puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4. En casos de alteración de la función hepática y renal, la vida media puede ser ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, se han determinado semividas de eliminación de  $13.3 \pm 4.9$  horas (tramadol) y  $18.5 \pm 9.4$  horas (O-desmetiltramadol), en un caso extremo de 22.3 horas y 36 horas respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<5$  ml / min) los valores fueron de  $11 \pm 3,2$  horas y  $16,9 \pm 3$  horas, en un caso extremo de 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente.

#### Linealidad / no linealidad

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

#### Relación (s) 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 de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y menores.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descrito completamente. La información de los estudios que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 aumenta de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan a aproximadamente un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

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

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol, durante 6 - 26 semanas a ratas y perros así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la

administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores 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 machos no estuvo afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa de gestación reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores.

En algunos de los ensayos *in vitro* se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos *in vivo* no demostraron tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno de hidrocloreto de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento de la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg. de peso) y un incremento de tumores pulmonares (significativo pero no dosis dependiente) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Acetato de sodio anhidro  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

5 años

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas hasta 25 ° C con las siguientes soluciones para perfusión:

- bicarbonato de sodio 4.2%
- La solución de Ringer

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 5 días hasta 25 ° C con las siguientes soluciones para perfusión:

- 0.9% de cloruro de sodio,
- 0,18% de cloruro de sodio y 4% de glucosa (dextrosa),
- compuesto de lactato de sodio
- 5% de glucosa (dextrosa)

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampolla marcada con una mancha roja y un anillo verde (Ph. Eur. Vidrio tipo I, vidrio transparente): 1, 5, 10, 20, 25 y 100 ampollas de 2 ml de solución inyectable y para perfusión, acondicionadas en blister de aluminio y PVC , en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

La solución inyectable y para perfusión de tramadol se puede mezclar en el rango de concentración de 0,2 mg / ml a 5,0 mg / ml y conservarse hasta 24 horas con bicarbonato de sodio al 4,2% y solución de Ringer, y hasta 5 días con las siguientes soluciones de perfusión:

- 0.9% de cloruro de sodio
- 0,18% de cloruro de sodio y 4% de glucosa
- compuesto de lactato de sodio
- 5% de glucosa

El siguiente resumen muestra las concentraciones que se logran después de la dilución con agua para inyectables.

Dilución de Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión:

Con agua para inyectables	Da las siguientes concentraciones
Tramadol Krka 100 mg/ 2 ml solución inyectable y para perfusión	
2 ml + 2 ml	25.0 mg/ml

2 ml + 4 ml	16.7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12.5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10.0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8.3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7.1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6.3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5.6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5.0 mg/ml

Ejemplo: Queremos administrarle una dosis de 1,5 mg de hidroclicloruro de tramadol por kilogramo de peso corporal a un niño que pesa 45 kg. Para esto, se necesitan 67,5 mg de hidroclicloruro de tramadol. Diluir 2 ml de Tramadol Krka 100 mg/2 ml solución inyectable y para perfusión (equivalente a una ampolla de 2 ml) con 4 ml de agua para inyecciones. Esto da una concentración de 16,7 mg de hidroclicloruro de tramadol por mililitro. A partir de la solución diluida, se administran 4 ml (aproximadamente 67 mg de clorhidrato de tramadol).

El contenido no utilizado de las ampollas abiertas debe descartarse.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

83132

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

Mayo 2019

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

Julio 2024

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