

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol Krka 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Tramadol Krka 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Tramadol Krka 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

| | 100 mg comprimidos de liberación prolongada | 150 mg comprimidos de liberación prolongada | 200 mg comprimidos de liberación prolongada |
|----------|---|---|---|
| Lactosa: | 2,38 mg | 2,37 mg | 2,34 mg |

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Tramadol Krka 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:

Cada comprimido es de color blanco, redondo, biconvexo, recubierto con película con el grabado T1 en una cara y liso por la otra. Diámetro del comprimido: 10 mm aproximadamente.

Tramadol Krka 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:

Cada comprimido es de color rosa anaranjado pálido, redondo, biconvexo, recubierto con película con el grabado T2 en una cara y liso por la otra. Diámetro del comprimido: 10 mm aproximadamente.

Tramadol Krka 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:

Cada comprimido es de color rosa claro, redondo, biconvexo, recubierto con película con el grabado T3 en una cara y liso por la otra. Diámetro del comprimido: 10 mm aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

Tramadol Krka está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

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. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de hidroclicloruro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

A menos que se indique otra cosa, Tramadol Krka debe administrarse como se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Normalmente, la dosis inicial es de 50-100 mg de hidroclicloruro de tramadol dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si se requiere una dosis inicial inferior a 100 mg, se debe usar un medicamento que contenga hidroclicloruro de tramadol alternativo. Si el alivio del dolor no es suficiente, deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg de hidroclicloruro de tramadol dos veces al día (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Tramadol Krka no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de Tramadol Krka comprimidos de liberación prolongada.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar enteros, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

Duración de la administración

Tramadol no debe administrarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del absolutamente necesario. Si el tratamiento prolongado del dolor con tramadol es necesario en vista de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se debe realizar un seguimiento cuidadoso y regular (si es necesario con interrupciones en el tratamiento) para determinar si es necesario un tratamiento adicional y en qué medida.

4.3. Contraindicaciones

Tramadol Krka no debe administrarse:

- en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos,
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5),
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,

- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

En pacientes sensibles a los opioides, Tramadol Krka sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (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). Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Debe administrarse con especial cuidado cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC (ver sección 4.5), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas (ver sección 4.9) ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

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.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Tramadol Krka sólo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

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

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados pueden provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para los cuales no son posibles otras opciones de tratamiento alternativas. 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 corta posible.

Se debe seguir de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

Cuando un paciente ya no requiere 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:

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

Uso postoperatorio en niños

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

Niños con deterioro de la función respiratoria

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas 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.

Advertencias sobre excipiente(s):

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 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 Krka.

La administración concomitante de Tramadol Krka con sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son de esperar interacciones de relevancia clínica. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

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

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales 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).

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos en algunos pacientes de un aumento del INR (cociente internacional normalizado) con hemorragia importante y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción (ver sección 4.8).

En un número limitado de estudios, la administración pre o posquirúrgica del antiemético ondansetrón antagonista de 5-HT₃, aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posquirúrgico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios con tramadol en animales revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal a dosis muy altas. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la

barrera placentaria. No se dispone de pruebas suficientes acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, Tramadol Krka no debe usarse durante el embarazo.

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. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síntomas de abstinencia neonatal.

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1 % de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el periodo 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 vigilancia después de la puesta en el mercado no sugiere que tramadol tenga 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 toman Tramadol Krka, 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 psicótrpos.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareo, que se producen en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

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: (frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son náuseas y mareos, que ocurren en más del 10% de los pacientes.

| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|-------------------------------|----------------|------------|-----------------|--|------------------------|
| Trastornos del sistema inmune | | | | Reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncoespasmo, | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--------------|
| | | | | sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | Alteraciones del apetito | Hipoglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | | | | Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse diversas reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad 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 está disminuida, a veces aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco, 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, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia). | |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo | Cefaleas, somnolencia | | parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope, trastornos del habla. Se han notificado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4 y 4.5) | Síndrome serotoninérgico |
| Trastornos oculares | | | | Miosis, visión borrosa, midriasis | |
| Trastornos cardiacos | | | Relativos a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o | Bradycardia | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|------|
| | | | colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico | | |
| Trastornos vasculares | | | 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | 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, si bien no se ha podido establecer una | Hipo |

| | | | | relación causal | |
|--|---------|---|---|---|--|
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Estreñimiento , sequedad de boca, vómitos | Arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | | | En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado una elevación de las enzimas hepáticas |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Hiperhidrosis | Reacciones cutáneas (por ejemplo prurito, erupción cutánea, urticaria) | | |
| Trastornos musculoesqueléticos | | | | Debilidad motora | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Trastorno de la micción (disuria y retención urinaria). | |
| Trastornos generales y del lugar de administración | | Fatiga | | | |
| Exploraciones complementarias | | | | Presión arterial aumentada | |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

En principio, en las intoxicaciones con tramadol deben esperarse síntomas similares a los de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la consciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!) y mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico.

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 intravenoso.

En caso de intoxicación con las formulaciones de administración por vía oral, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico sólo se recomienda si han pasado menos de 2 horas desde la toma de tramadol. La descontaminación gastrointestinal después de este periodo podrá ser útil en caso de que la intoxicación se haya producido con cantidades excepcionalmente altas o con formulaciones de liberación prolongada.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la potenciación de la liberación de serotonina.

Eficacia clínica y seguridad

Tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, las dosis analgésicas de tramadol en un amplio intervalo no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta menos a la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (un décimo) - 1/6 (un sexto) de la de morfina.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado más de 2000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones estudiadas en esos ensayos clínicos para el tratamiento del dolor, incluían el dolor después de cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de Tramadol Krka se absorbe más de un 90 % de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente 70 %, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el tramadol disponible en forma no metabolizada probablemente se debe al bajo efecto de primer paso. Tras la administración por vía oral, este efecto de primer paso alcanza un máximo de 30 %.

Distribución

La concentración plasmática máxima, $C_{m\acute{a}x.}=141 \pm 40$ ng/ml, se alcanza después de 4,9 h de la administración de Tramadol Krka 100 mg. Tras administrar Tramadol Krka 200 mg, el valor $C_{m\acute{a}x.}=260 \pm 62$ ng/ml se alcanza después de 4,8 h.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Tiene una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente el 20%. Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálicas y placentarias. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1 % y 0,02 % respectivamente de la dosis administrada).

Biotransformación

La metabolización de tramadol en seres 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 el O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia original. La semivida $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4 - 9,6 h) y es aproximadamente la misma que la del tramadol.

La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, que intervienen 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 radioactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal o hepática la semivida puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la semivida 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.

Linealidad/no-linealidad

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango posológico terapéutico.

Relación(s) farmacocinética/farmacodinámica

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.

Población pediátrica

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En ratas, dosis de tramadol desde 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y retraso en la apertura de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores.

En algunos de los ensayos in-vitro se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos in-vivo no mostraron 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 tumorigénico del hidrocloreuro de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró pruebas de incremento de la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio realizado con ratones se observó un aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis, a partir de 15 mg/kg) y un aumento de la cantidad de tumores pulmonares (significativo pero no dependiente de la dosis) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Hipromelosa (E464)

Celulosa microcristalina (E460(i))

Estearato de magnesio (E470b)

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:

Hipromelosa (E464)

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Triacetina

Óxido de hierro rojo (E172) - *sólo para las dosis de 150 mg y 200 mg comprimidos de liberación prolongada.*

Óxido de hierro amarillo (E172) - *sólo para las dosis de 150 mg y 200 mg comprimidos de liberación prolongada.*

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster resistente para niños (PVC/PVDC blanco/termosellado-Aluminio): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 comprimidos de liberación prolongada.

Blíster precortado resistente para niños en envase unidosis conteniendo (PVC/PVDC blanco/termosellado-Aluminio): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

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

Tramadol Krka 100 mg: 83.784

Tramadol Krka 150 mg: 83.785

Tramadol Krka 200 mg: 83.786

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

Enero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

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/>).