

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol retard Sun 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tramadol retard Sun 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tramadol retard Sun 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tramadol retard Sun 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: hidroclicloruro de tramadol

Tramadol retard Sun 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Cada comprimido contiene 50 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Tramadol retard Sun 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Cada comprimido contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Tramadol retard Sun 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Cada comprimido contiene 150 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Tramadol retard Sun 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Cada comprimido contiene 200 mg de hidroclicloruro de tramadol.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Tramadol retard Sun 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,5 mg de lactosa monohidrato.

Tramadol retard Sun 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,5 mg de lactosa monohidrato.

Tramadol retard Sun 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,7 mg de lactosa monohidrato

Tramadol retard Sun 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,6 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos redondos, biconvexos y recubiertos con película, con un diámetro de 10,15 mm $\pm$ 5 % (9,64 mm - 10,66 mm), grabados en una cara y lisos en la otra.

- Comprimidos de liberación prolongada de 50 mg: comprimido amarillo, grabado con "50" en una cara y lisos en la otra.
- Comprimidos de liberación prolongada de 100 mg: comprimido de color blanco a blanquecino, grabado con "100" en una cara y lisos en la otra.
- Comprimidos de liberación prolongada de 150 mg: comprimido naranja, grabado con "150" en una cara y lisos en la otra.
- Comprimidos de liberación prolongada de 200 mg: comprimido marrón, grabado con "200" en una cara

y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis se debe ajustar 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 se deben superar dosis diarias de 400 mg de hidroclicloruro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba de otro modo, este medicamento debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

Normalmente, la dosis de inicio es de 50-100 mg de tramadol hidroclicloruro dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, se debe valorar incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg dos veces al día (ver sección 5.1).

El medicamento no se debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, se debe llevar a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 12 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal/diálisis y deterioro hepático

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 este medicamento.

Forma de administración

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

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 guías de manejo 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 si es 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, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado

- en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos 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,
- en el uso del tratamiento de la abstinencia por narcóticos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

En pacientes sensibles a los opioaceos, el medicamento únicamente debe utilizarse con precaución.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o sustancias relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no existan otras opciones tratamiento. Si se decide prescribir tramadol de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja de tramadol y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Se debe tener especial precaución al tratar pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente medicamentos depresores 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 depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol a las dosis recomendadas. Este riesgo puede aumentar cuando la dosis de clorhidrato de tramadol superan el límite máximo diario recomendado (400mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (ver sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles de presentar convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol en circunstancias excepcionales.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño.. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En pacientes que presentan ACS se debe considerar la reducción de la dosis de opioides.

Síndrome serotoninérgico

Se ha notificado el síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, en pacientes que reciben tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o tramadol solo (véanse las secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y el aumento de la dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento según la gravedad de los síntomas. La retirada de los fármacos serotoninérgicos suele producir una rápida mejoría.

Tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)

La tolerancia, dependencia física y psicológica, y el trastorno por consumo de opioides (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opiodes 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 desarrollar 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, se debe acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también se debe informar 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. Se debe realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos de comportamiento 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.

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 puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.

Metabolismo del CYP2D6

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 %
Afro/Etíope	29%
Afroamericano	3.4% to 6.5%
Asiático	1.2% to 2%
Caucásico	3.6% to 6.5%
Griego	6.0%

Húngaro	1.9%
Europeo del Norte	1% to 2%

Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el posoperatorio 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 la función respiratoria comprometida

No se recomienda el uso de tramadol en niños en quienes la función respiratoria podría verse comprometida, 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.

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 se puede incluir dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene tramadol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Advertencias sobre excipientes

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

Los comprimidos de dosis 150 mg, contienen laca de aluminio amarillo ocaso. Puede provocar reacciones alérgicas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no se debe combinar con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3).

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con este medicamento.

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

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

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC.

Las dosis de tramadol y la duración del uso concomitante se deben limitar (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático), es improbable esperar interacciones de relevancia clínica. La administración concomitante 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 y norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para provocar convulsiones.

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 las secciones 4.4 y 4.8).

Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos en algunos pacientes de 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 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 a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo.

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en 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

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 se debe utilizar tramadol durante la lactancia o, como alternativa, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso si se toma según las instrucciones, tramadol puede causar somnolencia y mareos, lo que puede afectar la capacidad de reacción de conductores y operadores de máquinas. Esto aplica especialmente en combinación con alcohol y otras sustancias psicotrópicas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, 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

Trastornos del sistema inmune

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

Trastornos cardiacos

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

Raras: bradicardia.

Exploraciones complementarias

Raras: presión arterial aumentada.

Trastornos vasculares

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

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: cefaleas, somnolencia.

Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope, trastornos del habla.

Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico.

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 las 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, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas.

Tras la administración de tramadol se pueden presentar 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), cambios en 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).

Dependencia farmacológica

El uso repetido de tramadol puede originar dependencia farmacológica, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar según los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (véase la sección 4.4).

Los síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la retirada de opiáceos, pueden presentarse como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Trastornos oculares

Raras: miosis, visión borrosa, midriasis.

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), se puede presentar 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: estreñimiento, sequedad de boca, vómitos.

Poco frecuentes: arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis.

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

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: debilidad motora.

Trastornos hepato biliares

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

Trastornos renales y urinarios

Raras: trastorno de la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales

Frecuentes: fatiga.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

En principio, en la intoxicación con tramadol, cabe esperar síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central (opioides).. Éstos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la consciencia que pueden llegar hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta parada respiratoria.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Se deben aplicar las medidas generales de emergencia. Mantener las vías respiratoria despejadas (¡aspiración!), mantener la respiración y la circulación según los síntomas. El antídoto para la depresión respiratoria es la naloxona.. En estudios con animales, la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En estos casos, se debe administrar diazepam por vía intravenosa.

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

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con Tramadol mediante hemodiálisis o hemofiltración únicamente no es adecuado para la desintoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides, código ATC: N 02 AX02.

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 y aumenta la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, las dosis analgésicas de tramadol en un amplio intervalo no tienen ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta menos a la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (una décima parte) - 1/6 (una sexta parte) de la de morfina.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado más de 2 000 pacientes pediátricos en el rango desde neonatos hasta 17

años de edad. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en esos ensayos clínicos, incluían el dolor después de cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como para otras afecciones dolorosas que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

En dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg al día (hasta un máximo de 400 mg al día), la eficacia del tramadol fue superior a la del placebo y superior o igual a la del paracetamol, la nalbupina, la petidina o la morfina a dosis bajas.. 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

Más del 90% de Tramadol Retard se absorbe después de la administración oral. 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%.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 20%.

Tras la administración de 100 mg de tramadol, la concentración plasmática máxima, $C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml, se alcanza después de 4,9 h de la administración tramadol. Tras la administración de 200 mg de tramadol, el valor $C_{\max} = 260 \pm 62$ ng/ml se alcanza después de 4,8 h.

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

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

En humanos, el tramadol se metaboliza principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente el 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.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de insuficiencia hepática o renal la semivida puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, se ha determinado las semividas de eliminación es $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol); y en casos extremos se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ h y $16,9 \pm 3$ h respectivamente; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

El tramadol presenta un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéutica.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis dependiente, 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 por peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años de edad o menos.

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 de edad.

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. Las manifestaciones del sistema nervioso central solo se presentaron tras dosis altas considerablemente superiores al rango terapéutico: agitación, salivación, convulsiones y reducción del aumento de peso. Las ratas y los 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 a partir de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. En las crías, se observó retraso en la osificación y retraso en la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de machos y hembras no se vio afectada. En conejos, se observaron efectos tóxicos en las madres a partir de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en las crías.

En algunos de los ensayos *in-vitro* se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos *in-vivo* no mostraron tales efectos. Según los conocimientos adquiridos hasta la fecha,, el tramadol puede ser considerado como una sustancia no mutagénica.

Se han realizado estudios sobre el potencial tumorígeno del hidrocloreuro de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia entre el aumento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio realizado con ratones se observó un aumento de la incidencia de adenomas en células hepáticas en animales machos (un aumento no significativo y dependiente de la dosis, a partir de 15 mg/kg) y un aumento 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

Tramadol Retard Sun 50 mg comprimidos de liberación prolongada

Núcleo del comprimido:

- celulosa microcristalina
- hipromelosa
- ácido ascórbico

- óxido de hierro amarillo (E172)
- óxido de hierro rojo (E172)
- lactosa monohidrato
- sílice coloidal anhidra
- estearato de magnesio

Recubrimiento:

- hipromelosa
- lactosa monohidrato
- carbonato de calcio
- macrogol
- talco
- óxido de hierro amarillo (E172)

Tramadol Retard Sun 100 mg comprimidos de liberación prolongada

Núcleo del comprimido:

- celulosa microcristalina
- hipromelosa
- ácido ascórbico
- sílice coloidal anhidra
- estearato de magnesio

Recubrimiento:

- hipromelosa
- lactosa monohidrato
- carbonato de calcio
- macrogol
- talco

Tramadol Retard Sun 150 mg comprimidos de liberación prolongada

Núcleo del comprimido:

- celulosa microcristalina
- hipromelosa
- ácido ascórbico
- lactosa monohidrato
- amarillo oca (E110)
- sílice coloidal anhidra
- estearato de magnesio

Recubrimiento:

- hipromelosa
- lactosa monohidrato
- carbonato de calcio
- macrogol
- talco
- óxido de hierro rojo (E172)
- amarillo quinoleína (E104)

Tramadol Retard Sun 200 mg comprimidos de liberación prolongada

Núcleo del comprimido:

- celulosa microcristalina
- hipromelosa
- ácido ascórbico
- óxido de hierro amarillo (E172)
- óxido de hierro rojo (E172)
- lactosa monohidrato
- sílice coloidal anhidra
- estearato de magnesio

Recubrimiento:

- hipromelosa
- lactosa monohidrato
- carbonato de calcio
- macrogol
- óxido de hierro rojo (E172)
- talco
- óxido de hierro negro (E172)
- amarillo de quinoleína (E104)
- óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio PVC/PVDC.

Envases con 10, 20, 30, 50, 60, 100 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tramadol retard Sun 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. 91.379

Tramadol retard Sun 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. 91.377

Tramadol retard Sun 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. 91.378

Tramadol retard Sun 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. 91.380

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

Agosto 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2026

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