



## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TRAMAL® (Tramadol)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Gotas orales
<b>Fortaleza:</b>	100 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco gotero de vidrio ámbar con 10 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	GRUNENTHAL ECUATORIANA CIA., LTDA, Quito, Ecuador.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	TECNANDINA S.A., Quito, Ecuador. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	0593
<b>Fecha de Inscripción:</b>	13 de marzo de 1997
<b>Composición:</b>	
Cada mL (40 gotas) contiene:	
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg
Glicerina	150,0 mg
Propilenglicol	150,0 mg
Sacarosa	200,0 mg
Sacarina sódica	5,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

### Contraindicaciones:

En la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes.

En la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.

En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas.

En pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento.

Para el uso como tratamiento del retiro narcótico

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

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

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

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opiáceos. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia por morfina.

Las gotas orales de TRAMAL® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño:

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.

### **Efectos indeseables:**

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vértigos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy común:  $\geq 1/10$

Común:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Poco común:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$

Muy raras:  $< 1 / 10\ 000$

No Conocida: no se puede calcular con base en los datos disponibles

Alteraciones cardíacas:

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

Raras: bradicardia

Investigaciones:

Raras: aumento de presión arterial

Alteraciones vasculares:

Poco común: 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 endocrinos:

En la literatura se han reportado casos de SIADH (Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética), sin embargo no se ha establecido una relación causal con el tramadol.

Trastornos nutricionales y metabólicos:

Raras: cambios en el apetito

En la literatura se han reportado casos de hiponatremia, sin embargo no se ha establecido una relación causal con el tramadol.

Alteraciones respiratorias, torácicos y mediastinales:

Raras: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas son excedidas y otro depresor del sistema nervioso central es administrado concomitantemente (consulte la sección 4.e), puede ocurrir depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se estableció ninguna relación causal.

Desconocida: Síndrome de apnea central del sueño.

Alteraciones del sistema nervioso:

Muy común: vértigos

Común: cefalea, somnolencia

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

Las convulsiones ocurrieron mayormente tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo.

Alteraciones psiquiátricas:

Raras: alucinaciones, estado confusional, 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 duración de la medicación). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general ánimo eufórico, en ocasiones disforia), de la actividad (generalmente supresión, en ocasiones incremento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej., toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede originarse dependencia farmacológica. Pueden presentarse los siguientes síntomas de síndrome de abstinencia a fármacos, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Alteraciones oculares:

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa

Alteraciones gastrointestinales:

Muy común: náusea

Común: estreñimiento, sequedad bucal, vómito

Poco común: arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez), diarrea

Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo:

Común: hiperhidrosis

Poco común: reacciones dermatológicas (Ej. prurito, sarpullido, urticaria).

Alteraciones músculo-esqueléticas:

Raras: debilidad motora

Alteraciones del hígado y sistema biliar:

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

Alteraciones renales y urinarias:

Raras: perturbaciones de la micción (disuria y retención urinaria)

Alteraciones del sistema inmune:

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

Alteraciones generales:

Común: fatiga

**Posología y modo de administración:**

Vía de administración: Oral.

Método de administración: La solución oral en gotas debe tomarse con un poco de líquido o azúcar, con o sin alimentos.

Los contenidos de clorhidrato de tramadol en gotas individuales:

Número de gotas	Clorhidrato de tramadol
1 gota	2.5 mg
5 gotas	12.5 mg
10 gotas	25 mg
15 gotas	37.5 mg
20 gotas	50 mg
25 gotas	62.5 mg
30 gotas	75 mg
35 gotas	87.5 mg
40 gotas	100 mg

El frasco de TRAMAL® gotas orales en solución está provista con una tapa de rosca a prueba de niños. Para abrirla, la tapa debe oprimirse firmemente hacia abajo para luego

desenroscarla. Después del uso, enroscar la tapa con firmeza. Para obtener las gotas orales, voltear la botella y golpearla ligeramente en el fondo hasta que aparezcan las primeras gotas.

Duración de la administración: Tramadol no debe ser administrado en ningún caso durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo una monitorización cuidadosa y regular (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y la duración del mismo.

#### Posología

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba lo contrario, TRAMAL® debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

50-100 mg de TRAMAL® cada 4-6 horas.

Población pediátrica de más de 1 año de edad:

Dosis única: 1-2 mg/kg de peso corporal. No debe exceder la dosis diaria máxima de 8 mg/kg de peso o 400mg de tramadol, la que sea más bajo.

Guía para la dosificación en relación con el peso corporal en niños mayores a 1 año de edad:

Edad aproximada	Peso corporal	Número de gotas para dosis única (1-2 mg/kg)
1 año	10 kg	4 - 8
3 años	15 kg	6 - 12
6 años	20 kg	8 - 16
9 años	30 kg	12 - 24
11 años	45 kg	18 - 36

Pacientes de edad avanzada:

Un ajuste de dosis usualmente no es necesario en pacientes (hasta los 75 años) sin manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática o renal. En pacientes ancianos (sobre los 75 años) la eliminación de tramadol puede estar prolongada. Por lo tanto, si necesario, el intervalo de dosis puede ser extendido de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal / diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol esta retardada. En estos pacientes una prolongación del intervalo de dosis debe ser cuidadosamente considerada de acuerdo a los requerimientos del paciente.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando inhibidores de la MAO se han administrado 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 TRAMAL®.

La administración simultánea de tramadol con sustancias depresoras centrales, incluyendo alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (consulte la sección 4.h)

Hasta ahora los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. 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 (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahydrocannabinol) para causar convulsiones.

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.c), los antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. del síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

Clonus espontáneo

Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,

Temblor e hiperreflexia

Hipertonía y temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  y clonus inducible u ocular.

La retirada de los medicamentos serotoninérgico produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento del INR (relación normalizada internacional) con sangrados mayores y equimosis en algunos pacientes.

Otros principios activos conocidos por inhibir 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 analizado la importancia clínica de esta interacción.

En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT<sub>3</sub> ondansetron aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

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

Administrado antes o durante el trabajo de 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 ocasionar síntomas de abstinencia neonatal.

#### Lactancia

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0.1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

#### Fertilidad

La vigilancia post-comercialización no sugiere un efecto de tramadol en la fertilidad. Estudios en animales no mostraron efectos de tramadol en la fertilidad.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Incluso si se toma de acuerdo a las instrucciones, tramadol puede originar efectos tales como somnolencia y mareos y, por lo tanto, afectar las reacciones de conductores y operadores de maquinaria. Esto aplica particularmente en conjunto con otras sustancias psicotrópicas, sobre todo alcohol.

#### **Sobredosis:**

##### Síntomas:

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

##### Tratamiento:

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentos con animales, naloxona no ha demostrado tener efecto en las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

En el caso de una intoxicación con medicamentos orales, una descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico sólo se recomienda dentro de 2 horas después de la toma de tramadol. La descontaminación gastrointestinal en un momento más tarde puede ser útil en el caso de una intoxicación con cantidades excepcionalmente grandes o formulaciones de liberación prolongada.

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

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: N02 AX02.

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso, Analgésicos, Opioides, Otros opioides.

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ .

Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, amplios rangos de dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. La motilidad gastrointestinal también se afecta menos. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. 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

Un total de 651 sujetos pediátricos en el rango de edad de 1 a 17 años, incluyendo 205 sujetos menores de 5 años, fueron tratados con tramadol administrado por vía enteral o parenteral proporcionaron datos de eficacia en estudios clínicos patrocinados por los innovadores de tramadol. De estos 651 sujetos, 329 sujetos participaron en estudios aleatorizados doble ciego y 218 sujetos en estudios abiertos no controlados, los 97 sujetos restantes en estudios ciego o estudios abiertos controlados. Las indicaciones para el tratamiento del dolor fueron dolor después de una cirugía (comúnmente abdominal) en al menos 363 sujetos, dolor después de una cirugía de extracción dental en 103 sujetos, dolor debido a fracturas, quemaduras y otros traumas en 65 sujetos y condiciones dolorosas que requerían tratamiento analgésico por al menos 7 días en 113 sujetos.

A dosis individuales de hasta 2 mg/kg o dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (o 400 mg por día, lo que sea más bajo) se encontró que la eficacia de tramadol fue superior a placebo, y superior o igual a paracetamol, albumina, petidina o dosis bajas de morfina. La Tabla 1 muestra un resumen de estos estudios.

Investigaciones independientes reclutaron más de 1,400 sujetos en el rango de edad de neonatos a 17 años en estudios a dosis única o múltiple de tramadol. Más de 500 sujetos recibieron dosis múltiples de tramadol, usualmente en el rango de dosis de 1 mg/kg a 2 mg/kg. Estos estudios confirmaron que la eficacia de tramadol puede disminuir con el tiempo en estas poblaciones de pacientes.

**Tabla 1:** Estudios clínicos pediátricos aleatorizados, doble-cego, observador-cego o abiertos de tramadol realizados por innovadores

ID Estudio	Dosis Tramadol HCl		Sujetos	Eficacia analgésica	
	Indicación	Tratamiento(s)		N	N <sub>T</sub>
<b>Estudio clínico aleatorizado doble ciego</b>					
078N3-404	1-10a	(1) Tramadol 0.75-1 mg/kg; máximo 6 dosis/24 h; (2) Nalbufina i.m.	60	30	tramadol = nalbufina
WIS-AL-TRA-01-27	1-10a	(1) Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/kg DU; (2) Petidina; (3) Placebo i.v.	88	44	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg > petidina > placebo
FO-BM210	2-7a	Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/kg; DI + reinyección si es necesario (máx. 6 h) i.v.	40	40	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg
WIS-AL-TRA-PCP1	2-8a	(1) Tramadol 1-2 mg/kg DI; (2) Morfina 0.1-0.2 mg/kg i.v.	150	104	tramadol aproximadamente

Dolor postoperat.,						igual a la morfina
WIS-AL-TRA-02-27	3-8a	(1) Tramadol 1.5 mg/kg DI; (2) Placebo oral	60	31		tramadol > placebo
Dolor después de una cirugía de extracción dental						
TRAM-PEDS-005	7-16a	Tramadol 1 mg/kg or 2 mg/kg DI oral	80	80		tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg
Dolor postoperat.						
<b>Estudio clínico observador-ciego aleatorizado</b>						
TRA-RSA-2	3-7a	(1) Tramadol ~2 mg/kg DI; (2) Paracetamol rectal	147	72		tramadol > paracetamol
Dolor después de una extracción dental múltiple						
ID Estudio	Indicación	Edad	Dosis Tramadol HCl Tratamiento(s)		Eficacia Analgésica	
			Vía de administración	N		N <sub>T</sub>
<b>Estudio clínico abierto controlado</b>						
FO-BM253	Dolor postoperat., cirugía abdominal	2-12a	(1) Tramadol 2.0 mg/kg (dosis repetidas hasta 4 mg/kg); (2) Petidina; (3) Nalbufina i.m.	75	25	tramadol > petidina > nalbufina
<b>Estudio clínico abierto, no controlado</b>						
FO-BM274	Dolor postoperat., fracturas, quemaduras, traumas	1-14a	Tramadol 0.89-2.08 mg/kg; (hasta 5 dosis, 1 sujeto con 8 dosis) i.v.	65	65	Muy buena o buena analgesia en 83.6%
WIS-AL-TRA86-04-95	Dolor postoperat.	5-12a	Tramadol 2 mg/kg (dosis repetidas hasta 8 mg/kg por día) i.v. u oral	40	40	Excelente alivio del dolor en 32.5%, muy bueno en 45.0% de los sujetos
TRAM-PEDS-008	Dolor que requiere terapia analgésica por al menos 7 días	6-16a	Tramadol 1-2 mg/kg; hasta 30 días oral	113	113	La mayoría de los sujetos habían reducido su dolor a 1 h después de la dosis

h = horas, HCl = Clorhidrato, ID = identificación, i.m. = intramuscular, i.v. = intravenoso, N =

número de sujetos pediátricos tratados que proporcionaron datos de eficacia, NT = número de sujetos pediátricos tratados con tramadol que proporcionaron datos de eficacia, postoperat. = postoperatorio, DU = dosis única, a = años.

El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y pediátricos (edad entre 1 a 17 años)

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Tras la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y en forma completa: la concentración sérica media máxima (C<sub>máx</sub>) se alcanza después de 45 minutos y la biodisponibilidad es de casi el 100%. En seres humanos, alrededor de 90% de tramadol es absorbido después de la administración oral. La vida media de absorción es  $0.38 \pm 0.18$  h.

Una comparación de las áreas por debajo de las curvas de concentración sérica de tramadol (ABC) después de la administración oral e i.v. muestra una biodisponibilidad de  $68 \pm 13\%$  para las cápsulas de TRAMAL®. En comparación con otros analgésicos opioides, la biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de TRAMAL® es extremadamente elevada.

La concentración plasmática máxima se alcanza 2 horas después de la administración de las TRAMAL® cápsulas. Tras administrar tabletas de liberación prolongada TRAMAL Long® 100 mg, la concentración plasmática máxima C<sub>máx</sub> =  $141 \pm 40$  ng/mL se alcanza después de 4.9 h, tras administrar TRAMAL® tabletas de liberación prolongada de 200 mg, C<sub>máx</sub> =  $260 \pm 62$  ng/mL se alcanza después de 4.8 h. El tiempo para alcanzar C<sub>máx</sub> fue 1 hora para TRAMAL® gotas orales, 1.5 horas para TRAMAL® tabletas y 2.2 horas para TRAMAL® cápsulas lo que demuestra la rápida absorción de las formas líquidas orales.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular (V<sub>d,β</sub> =  $203 \pm 40$  L). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 20%.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálicas y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0.1% y 0.02% respectivamente de la dosis administrada).

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

Hasta el momento no se han comunicado interacciones clínicas relevantes.

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. La vida media de eliminación t<sub>1/2,β</sub> es de aproximadamente 6 horas, independientemente del modo de administración. En pacientes mayores de 75 años de edad, puede estar prolongada por un factor de alrededor de 1.4.

En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es  $13.3 \pm 4.9$  horas (tramadol) y  $18.5 \pm 9.4$  horas (O-desmetiltramadol). En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5mL/min) los valores fueron  $11 \pm 3.2$  horas y  $16.9 \pm 3$  horas.

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Estudios realizados en animales demostraron que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media t<sub>1/2,β</sub> (6 voluntarios sanos) es 7.9 h (intervalos 5.4 – 9.6 h) y es básicamente similar a la de tramadol.

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

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

Un resumen de estudios clínicos farmacocinéticos en sujetos pediátricos realizados por los innovadores de tramadol se muestra en la Tabla 2.

Se encontró que la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral a dosis única y múltiple a sujetos de entre 7 a 16 años es similar a la de adultos.

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración intravenosa a dosis única en sujetos de entre 1 a 8 años se encontró que era generalmente similar a la de adultos cuando se ajusta la dosis por peso corporal, con una mayor variabilidad entre sujetos pediátricos.

Se recomienda ajustar la dosis por peso corporal para la administración de tramadol en el grupo de 1 año a 12 años.

**Tabla 1:** Estudios clínicos realizados por los innovadores con resultados farmacocinéticos para tramadol en sujetos pediátricos

Fuente	Edad	Dosis Tramadol HCl y vía de administración	Número de sujeto	Régimen, duración
FO-PK401	2.2-5a 1.2-2.8a	2 mg/kg i.v. 2 mg/kg caudal	10 10	Dosis única a
FE-PK426	1.2-6.6a 5.5-12a	2 mg/kg i.v. 2 mg/kg caudal	12 5	Dosis única
WIS-AL-TRA-PCP1	2-8a	1-2 mg/kg i.v.	104	Dosis única b
TRAM-PEDS-001/ TRAM-PEDS-006	7-16a	1-2 mg/kg p.o.	38	Dosis única
TRAM-PEDS-007	8-15a	1-2 mg/kg p.o.	17 c	4 veces al día (cada 6 h), 3 días d

a) Sin perfiles completos de tiempos de concentración sérica.

b) Escaso muestreo.

c) Número de sujetos disponibles para evaluaciones farmacocinéticas.

d) Estudio de dosis-múltiple sin perfiles completos de tiempos de concentración sérica.

h = horas, HCl = Clorhidrato, i.v. = intravenoso, p.o. = oral, a = años.

**Tabla 2:** Depuración y vida media de tramadol y O-desmetiltramadol en sujetos pediátricos y adultos después de la administración oral o intravenosa

Oral admin. <sup>a</sup>	7-11a	12-16a	Adults
--------------------------	-------	--------	--------

	Promedio (DE)		Promedio (DE)		Promedio (DE)	
	Mujer (N = 7)	Hombre (N = 8)	Mujer (N = 9)	Hombre e (N = 13)	Mujer (N = 10)	Hombre (N = 8)
<b>Tramadol</b>						
Cl/F/wt [mL/min•kg]	10.66 (1.48)	15.37 (4.20)	14.71 (4.10)	12.24 (7.85)	7.93 (2.62)	10.72 (2.04)
t1/2 [h]	5.07 (0.71)	4.47 (0.99)	4.87 (0.72)	5.37 (1.31)	5.30 (1.03)	4.92 (0.49)
<b>O-desmetiltramadol</b>						
Cl/F/wt [mL/min•kg]	45.5 (14.5)	62.3 (24.3)	38.0 (14.6)	39.4 (22.9)	n.a.	n.a.
t1/2 [h]	6.45 (1.35)	5.28 (1.50)	5.50 (0.6.0)	7.51 (1.99)	n.a.	n.a.

  

Admin. Intravenosa <sup>b</sup>	1-7a	Adultos
	Promedio (DE) (N = 9)	Promedio (DE) (N = 18)
<b>Tramadol</b>		
Cl <sub>tot</sub> [mL/min•kg]	6.10 (2.48)	7.02 (1.61)
t1/2 [h]	6.40 (2.74)	5.73 (1.11)
<b>O-desmetiltramadol</b>		
t1/2 [h]	10.61 (8.53)	6.65 (0.99)

a) Fuentes para los datos de administración oral: grupo de edad 7 - 11 años y 12 -16 años TRAM-PEDS-001/TRAM-PEDS-006; adultos TRAMAP PHI 002, valores de dosis-normalizados.

b) Fuentes para datos de administración intravenosa: grupo de edad 1 -7 años FE-PK426; adultos FO-PK395. Los datos son ajustados en cada caso a la misma dosis de tramadol 2 mg/kg.

admin. = administración, Cl/F/wt = depuración oral corregido-peso, Cl<sub>tot</sub> = depuración total, N = número de sujetos, n.a. = no disponible, DE = desviación estándar, t1/2 = vida- media de eliminación terminal, a = año(s).

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol ha sido investigada en niños menores de 1 año de edad, sin embargo, no se han caracterizado completamente. La información de los estudios incluyendo a grupos de esta edad indica que la ruta de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 incrementa continuamente en neonatos. Se asume que los niveles de CYP2D6 como adulto se alcanzan a la edad de un año. Además, la inmadurez de los sistema de glucuronidación y funciones renales pueden resultar en una lenta eliminación y acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año de edad. La administración de tramadol a niños menores de 1 año no es indicada.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No hay requerimientos especiales de desecho.

Cualquier cantidad no utilizada del producto o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

El frasco de TRAMAL gotas orales en solución está provista con una tapa de rosca a prueba de niños. Para abrirla, la tapa debe oprimirse firmemente hacia abajo para luego desenroscarla. Después del uso, enroscar la tapa con firmeza. Para obtener las gotas orales, voltear el frasco y golpearlo ligeramente en el fondo hasta que aparezcan las primeras gotas.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2023.