



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TRAMADOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, otros opioides.

Código ATC: N02AX02.

3.1. Farmacodinamia

El tramadol es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Aunque no se conoce con exactitud su modo de acción, la evidencia experimental sugiere que actúa como agonista selectivo del receptor opiáceo μ (μ) y se ha observado además una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina y serotonina que parece contribuir como mecanismo complementario al efecto analgésico global.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 - 100 mg está comprendida entre 70 - 90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50 - 100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/mL y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

La vida media de la fase de absorción es $0,38 \pm 0,18$ h.

Distribución

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

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

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

Biotransformación

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación, así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico.

Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2 - 4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2, \beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4 - 9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

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

Eliminación

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

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

Linealidad

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El tramadol resultó negativo en los ensayos de mutación reversa bacteriana en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, de aberración cromosómica en células de hámster chino, de células de linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), de letales dominantes en ratón y de micronúcleos de médula ósea en ratón y hámster chino. Sin embargo, en presencia de activación metabólica produjo resultados positivos en los ensayos de linfoma de ratón y de micronúcleos en rata,

Un estudio de carcinogenicidad en ratones expuestos por aproximadamente 2 años a dosis orales diarias de tramadol equivalentes a 0,5 veces la dosis máxima



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

recomendada en humanos (DMRH) mostró una incidencia ligera pero significativa de tumores hepáticos y pulmonares, particularmente en los animales de mayor edad. Sin embargo, no se notó tumorigenicidad en ratones heterocigotos p53(+/-) expuestos por 26 semanas, ni en ratas por 2 años, a dosis de 2 y hasta 3,2 veces, respectivamente, la DMRH.

Los estudios de reproducción revelaron letalidad embrionofetal, peso fetal reducido, osificación retardada y aumento de las costillas supernumerarias en ratas y ratones con dosis orales de tramadol equivalentes a 2 veces la DMRH y en conejos con dosis 15 veces la DMRH. Adicionalmente, se observó reducción del peso neonatal y del número de crías nacidas vivas en ratas con dosis 1,6 y 2,6 veces, respectivamente, la DMRH. No hubo evidencias de teratogenicidad.

No se registraron trastornos de fertilidad en ratas de ambos sexos con dosis de 1,6 veces la DMRH.

4. INDICACIONES

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

100 - 200 mg/día. En caso necesario se puede incrementar gradualmente hasta lograr el efecto deseado, sin exceder los 400 mg/día. La dosis total diaria se administra dividida en fracciones iguales cada 6 - 8 horas.

Se recomienda dosificación individualizada acorde con las necesidades particulares de cada paciente, procurando siempre el uso de la dosis eficaz más baja posible.

5.2. Dosis máxima

400 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Iniciar con la dosis eficaz más baja posible y ajustarla gradualmente, según la necesidad y tolerancia individual de cada paciente. Se puede considerar también prolongar los intervalos de dosificación. En pacientes con depuración menor de 10 mL/min el uso está contraindicado.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

Iniciar con la dosis eficaz más baja posible y ajustarla gradualmente, según la necesidad y tolerancia individual de cada paciente. Se puede considerar también prolongar los intervalos de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Iniciar con la dosis eficaz más baja posible y ajustarla gradualmente, según la necesidad y tolerancia individual de cada paciente. Se puede considerar también prolongar los intervalos de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, disnea, sibilancias, angioedema), anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Pérdida del apetito, pérdida de peso.

Frecuencia no conocida: Hiperglucemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas, alteraciones del estado de ánimo: euforia, disforia, alteraciones en la percepción de la toma de decisiones, agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia, síndrome de abstinencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuencia no conocida: Delirio, síndrome serotoninérgico.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareos.

Frecuentes: Cefalea, somnolencia.

Raras: Hipoestesia, trastornos de coordinación, parestesias, síncope, temblor, contracciones involuntarias de los músculos, movimientos involuntarios (tics), convulsiones, trastornos del habla.

Frecuencia no conocida: Disartria.

Trastornos oculares

Raras: Miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: Vértigo, tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia.

Raras: Bradicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Edema periférico, hipotensión postural, colapso cardiovascular.

Raras: Presión arterial elevada.

Muy raras: Rubor facial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea, depresión respiratoria, infecciones del tracto respiratorio alto.

Frecuencia no conocida: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómito, constipación, boca seca.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, diarrea.

Frecuencia no conocida: Pseudo-obstrucción intestinal / íleo.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Trastornos funcionales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Sudoración.

Poco frecuentes: Erupción, prurito, urticaria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos musculares.

Raras: Debilidad muscular, calambres.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Disuria, retención urinaria, infección del tracto urinario.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga.

Poco frecuentes: Malestar general, pirexia, escalofríos, infecciones virales, caídas.

Exploraciones complementarias

Muy raras: Elevación de las enzimas hepáticas.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

En pacientes que reciben tramadol y warfarina se han reportado aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR), prolongación del tiempo de protrombina y equimosis.

Debido a su acción inhibitoria de la recaptación de serotonina, el uso concomitante de tramadol con fármacos con actividad serotoninérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico. Tales fármacos incluyen: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa, agonistas de los receptores 5-HT (triptanos), dextrometorfano, bromocriptina, levodopa, linezolid, litio y la hierba de San Juan, entre otros.

Fármacos inhibidores de CYP2D6 (como: quinidina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina) y/o de CYP3A4 (como: ketoconazol y eritromicina) pueden disminuir el metabolismo del tramadol y, como resultado, aumentar sus concentraciones séricas y la posibilidad de reacciones adversas, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico. Por el contrario, inductores de la CYP3A4 (como: carbamazepina,



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

rifampicina y la hierba de San Juan) podrían reducir los niveles plasmáticos del tramadol y comprometer su eficacia terapéutica.

La coadministración de tramadol con fármacos depresores del SNC (como: anestésicos, otros analgésicos opiáceos, benzodicepinas, barbitúricos y fenotiazinas) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor central y respiratorio aditivo.

Con la administración conjunta de tramadol y digoxina se han reportado casos de toxicidad digitálica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de tramadol se han reportado convulsiones en pacientes que reciben dosis terapéuticas. El riesgo se incrementa con el uso de dosis elevadas y en pacientes con epilepsia, historia de ataques convulsivos, traumatismo cráneo-encefálico o sometidos a terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa, otros opiáceos, inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Se debe considerar la posibilidad de desarrollo de síndrome serotoninérgico cuando se administra tramadol a pacientes tratados con medicamentos con actividad serotoninérgica (ver "Interacciones").

Aunque la experiencia clínica revela un bajo potencial de abuso, debido a su actividad como un agonista opiáceo el tramadol puede provocar en algunos pacientes dependencia psicológica y física con el uso prolongado. Tras la suspensión abrupta de tratamientos prolongados se ha reportado síndrome de abstinencia con manifestaciones que incluyen: ansiedad, sudoración, insomnio, rigidez, dolor, náuseas, temblor, diarrea, piloerección y, raras veces, alucinaciones. Por ello, no es recomendable su empleo en pacientes con historia de abuso o adicción a drogas (o propensos), incluido el alcohol. Así mismo, en pacientes sometidos a tratamiento crónico en quienes se indique la interrupción o la finalización del mismo, se recomienda la retirada gradual del medicamento.

En pacientes con riesgo de desarrollar depresión respiratoria o que reciben tratamiento con depresores del SNC (ver "Interacciones") el uso de tramadol podría precipitar su



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

manifestación o agravarla si ya existía. Por ello, se recomienda usar con precaución extrema en estos pacientes o considerar la posibilidad de una terapia alternativa (p.e. con analgésicos no opiáceos). Si llegase a ocurrir una depresión respiratoria durante la terapia, la condición debe ser tratada como una sobredosis.

Dado que se han documentado casos de ideación suicida en pacientes tratados con tramadol, se recomienda evitar su uso en pacientes con tales antecedentes o con historia de depresión, trastornos emocionales u otros desórdenes psiquiátricos.

El tramadol puede causar mareos, somnolencia, confusión, dificultad de atención y, como resultado, disminuir la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Como el efecto depresor respiratorio del tramadol podría provocar retención de dióxido de carbono (CO_2) y consecuente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, se recomienda usar con precaución en pacientes con presión intracraneal elevada o traumatismo cráneo-encefálico.

Debido a sus múltiples interacciones, se recomienda consultar fuentes especializadas antes de asociar tramadol con otros medicamentos.

Se debe instruir a los pacientes a consultar al médico antes de usar algún medicamento o producto natural durante el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y en adultos de edad avanzada.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con el tramadol, se han descrito efectos fetotóxicos y mortalidad neonatal. No hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que existe evidencia de excreción de tramadol en la leche materna y no se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, se debe



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

evitar su empleo en ese período. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere que tramadol influya en la fertilidad.

8.5. 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 carro 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, 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 psicótropos.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tramadol, a los excipientes del producto o a otros agonistas opiáceos.

Pacientes con antecedentes de convulsiones.

En pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.

Insuficiencia hepática y/o renal grave.

Tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis aguda de tramadol puede provocar: miosis, depresión del SNC (con manifestaciones que pueden comprender, según la cantidad ingerida, desde somnolencia hasta coma), convulsiones, flacidez músculo-esquelética, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, paro cardíaco y muerte.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte, con mantenimiento de la vía aérea permeable, oxigenación y/o soporte respiratorio (según necesidad), control de las convulsiones (si se presentan) y vigilancia constante de la función cardiovascular. En caso de hipotensión grave administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores. Ante la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ocurrencia de paro o arritmias podría resultar necesario masaje cardíaco o desfibrilación. La naloxona no revierte por completo los efectos depresores del tramadol y podría incrementar el riesgo de convulsiones. La hemodiálisis es inefectiva.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Su uso prolongado puede provocar dependencia.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática y/o renal grave.

Tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

Pacientes con antecedentes de convulsiones.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022