



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-99884871-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-99884871-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FADA TRAMADOL / TRAMADOL CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; INYECTABLE / TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg / ml; GOTAS / TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg / ml; aprobada por Certificado N° 54.499.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. propietaria de

la Especialidad Medicinal denominada FADA TRAMADOL / TRAMADOL CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; INYECTABLE / TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg / ml; GOTAS / TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg / ml; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-122535838-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-122535930-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.499 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-99884871-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.01.17 22:35:02 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.17 22:35:04 -03:00



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

## **FADA TRAMADOL**

### **TRAMADOL CLORHIDRATO**

**Comprimidos 50 MG – Inyectable 50 MG/ML – Gotas 100 MG/ML**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

#### **1 – QUÉ ES TRAMADOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Tramadol - el principio activo de este medicamento - es un analgésico perteneciente al grupo de los opioides que actúa sobre el sistema nervioso central. Alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y del cerebro.

Tramadol se utiliza en el tratamiento del dolor moderado a intenso. **2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TRAMADOL**

**No debe recibir TRAMADOL si:**

- Si es alérgico al tramadol o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- En caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, medicamentos para dormir, analgésicos u otros medicamentos psicótopos (medicamentos que actúan sobre el estado de ánimo y las emociones).
- Si está tomando también inhibidores de la MAO (cierto tipo de medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión) o si los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con este medicamento.
- Si padece epilepsia y sus crisis convulsivas no están adecuadamente controladas con tratamiento.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia.

#### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar tramadol:

- Si piensa que tiene dependencia de otros analgésicos (opioides).
- Si presenta trastornos de la consciencia (si piensa que se va a desmayar).
- Si se encuentra en estado de shock (un signo de este estado puede ser el sudor frío).
- Si presenta un aumento de la presión intracraneal (por ejemplo, después de un traumatismo craneoencefálico o enfermedades que afectan al cerebro).
- Si tiene dificultad para respirar.
- Si es epiléptico o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de sufrir convulsiones puede aumentar.
- Si tiene alguna enfermedad de hígado o de riñón.
- Si sufre depresión y está tomando antidepresivos puesto que algunos pueden interactuar con el tramadol.

Pág. 1





Existe un débil riesgo de que experimente un síndrome serotoninérgico susceptible de aparecer después de haber tomado tramadol en combinación con determinados antidepresivos o tramadol en monoterapia. Consulte inmediatamente con un médico si presenta alguno de los síntomas ligados a este síndrome grave.

*Trastornos respiratorios relacionados con el sueño*

Tramadol puede provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea del sueño (pausas en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (nivel bajo de oxígeno en la sangre). Entre los síntomas pueden incluirse pausas en la respiración durante el sueño, despertares nocturnos debidos a la falta de aliento, dificultad para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observa estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Puede que su médico considere una reducción de la dosis.

Se han notificado crisis epilépticas en pacientes que estaban tomando tramadol a la dosis recomendada. El riesgo puede aumentar cuando la dosis de tramadol excede la dosis máxima diaria recomendada (400 mg).

Tenga en cuenta que este medicamento puede provocar dependencia física y psicológica. Cuando se utiliza este medicamento durante un periodo de tiempo prolongado, su efecto puede disminuir, siendo necesario el uso de dosis mayores (desarrollo de tolerancia). En pacientes con tendencia al abuso de medicamentos o aquellos con dependencia a medicamentos, se debe llevar a cabo el tratamiento con tramadol sólo durante periodos cortos de tiempo y bajo estricto control médico.

Informe también a su médico si aparece alguno de estos problemas durante el tratamiento con este medicamento o si le sucedieran alguna vez.

Fatiga extrema, falta de apetito, dolor abdominal grave, náuseas, vómitos o presión arterial baja.

Pueden ser indicadores de insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol). Si tiene estos síntomas, póngase en contacto con su médico, que decidirá si necesita tomar suplementos hormonales.

Tramadol es transformado en el hígado por una enzima. Algunas personas tienen una variación de esta enzima y esto puede afectar a cada persona de formas diferentes. En algunas personas, es posible que no se consiga un alivio suficiente del dolor, mientras que otras personas tienen más probabilidades de sufrir efectos adversos graves. Si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos, debe dejar de tomar este medicamento y consultar con un médico de inmediato: respiración lenta o superficial, confusión, somnolencia, pupilas contraídas, malestar general o vómitos, estreñimiento, falta de apetito.

**Niños y adolescentes**

Uso en niños con problemas respiratorios:

No se recomienda el uso de tramadol en niños con problemas respiratorios, ya que los síntomas de la toxicidad por tramadol pueden empeorar en estos niños.

**Otros medicamentos y tramadol**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Debe evitarse el tratamiento simultáneo de tramadol con inhibidores de la MAO (cierto tipo de medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión).

Tanto el efecto como la duración del alivio del dolor que produce tramadol pueden verse reducidos si toma medicamentos que contengan:

- Carbamazepina (para crisis epilépticas).
- Ondansetrón (para prevenir las náuseas).

Su médico le indicará si debe tomar este medicamento, y en qué dosis.

El riesgo de efectos adversos aumenta:



- Si está tomando simultáneamente este medicamento con otros analgésicos como morfina y codeína (incluso cuando se usa para el tratamiento de la tos) y alcohol. En estos casos puede sentir somnolencia o mareo. Si esto le ocurre consulte a su médico. El uso concomitante de tramadol con sedantes o medicamentos para el tratamiento del insomnio (como benzodiacepinas) aumenta el riesgo de somnolencia, dificultades respiratorias (depresión respiratoria), coma y puede ser potencialmente mortal. Debido a esto, solo se debe considerar el uso concomitante cuando no sean posibles otras opciones de tratamiento. Sin embargo, si su médico le receta tramadol con medicamentos sedantes, deberá limitar la dosis y la duración del tratamiento concomitante. Informe a su médico sobre todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de forma rigurosa la recomendación de dosis de su médico. Puede ser útil informar a sus amigos y familiares sobre los signos y síntomas indicados anteriormente. Informe a su médico si experimenta alguno de estos síntomas.

- Si está tomando medicamentos que faciliten o puedan provocar crisis convulsivas como es el caso de ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de crisis convulsivas aumenta si toma tramadol de forma simultánea a estos medicamentos. Su médico le dirá si tramadol es adecuado para usted.

- Si está tomando medicamentos para el tratamiento de la depresión tramadol puede interactuar con estos medicamentos y puede experimentar un síndrome serotoninérgico.

- Si está tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para diluir la sangre), como por ejemplo la warfarina, mientras está tomando tramadol. El efecto de estos medicamentos en la coagulación sanguínea puede verse afectado y pueden producirse hemorragias.

- Si toma medicamentos que pueden aumentar la acumulación de tramadol y, por tanto, sus efectos adversos (como, por ejemplo, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina, isoniacida, ketoconazol y eritromicina).

#### **Toma de tramadol con alimentos y alcohol**

No consuma alcohol durante el tratamiento con este medicamento, ya que su efecto se puede intensificar. Los alimentos no influyen en el efecto de tramadol.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Existe muy poca información disponible sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no debe tomar este medicamento si está embarazada.

El tratamiento crónico durante el embarazo puede causar síndrome de abstinencia en los recién nacidos.

Tramadol se excreta en la leche materna. Por este motivo, no debe tomar tramadol más de una vez durante la lactancia, o si toma tramadol más de una vez, debe interrumpir la lactancia.

Basado en la experiencia en humanos, no se sugiere que tramadol influya en la fertilidad de hombres y mujeres.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Pregunte a su médico si puede conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con tramadol. Es importante que antes de conducir o utilizar máquinas, observe como le afecta este medicamento. No conduzca ni utilice máquinas si siente sueño, mareo, tiene visión borrosa o ve doble, o tiene dificultad para concentrarse. Tenga especial cuidado al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación. y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos.

### **3 – CÓMO SE ADMINISTRA TRAMADOL**

La posología debe ser ajustada según criterio médico, de acuerdo a la severidad del dolor. Las dosis terapéuticas usuales son las siguientes:

#### **Adultos y niños mayores de 16 años:**

Comprimidos: 1-2 comprimidos, hasta 4 veces por día. Dosis de ataque: 2 comprimidos (100 mg)





Inyectable: Entre 1 y 2 mL por vía intravenosa (inyección lenta o perfusión) o intramuscular o subcutánea hasta 3-4 veces por día. Dosis de ataque: 1 ampolla (100 mg)

Gotas: Entre 12 y 24 gotas hasta 4 veces por día (24 gotas=1ml=100 mg de Tramadol clorhidrato) tomadas con agua u otro líquido o bien puede administrarse en forma sublingual, colocando la solución gota a gota debajo de la lengua. Dosis de ataque: 24 gotas (100 mg)

**En niños:** la seguridad y eficacia en menores de 16 años no ha sido establecida.

**En ancianos:** la dosis límite en pacientes mayores de 75 años es de 300 mg diarios.

**En insuficiencia renal** (clearance inferior a 30ml/min) y en insuficiencia hepática: la dosificación debe ser reducida: 50 a 100 mg cada 12 horas.

Dosis mínima: 100 mg/día. Dosis máxima: 400 mg/día.

#### **4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Debe consultar al médico inmediatamente si presenta síntomas de una reacción alérgica tales como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta y/o dificultad para tragar y sarpullido junto con dificultad para respirar.**

Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con tramadol son náuseas y mareos, que se producen en más de 1 de cada 10 personas.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Mareo.

- Náusea.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza, adormecimiento.

- Fatiga.

- Estreñimiento, sequedad de boca, vómitos.

- Sudoración (hiperhidrosis).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Efectos sobre el corazón y la circulación sanguínea (latidos cardiacos fuertes y latidos cardiacos rápidos, sensación de mareo o colapso). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes que están incorporados o que realizan un esfuerzo físico.

- Deseo de vomitar (arcadas), malestar gastrointestinal (por ejemplo sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

- Reacciones dérmicas (por ejemplo, picor, erupción cutánea).

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Reacciones alérgicas (por ejemplo, dificultad para respirar, sibilancias, hinchazón de la piel) y shock (fallo circulatorio repentino) han ocurrido en casos muy raros.

- Latido lento del corazón.

- Presión arterial aumentada.

- Sensaciones anormales (por ejemplo, picazón, hormigueo, entumecimiento), temblor, crisis epilépticas, tirones musculares, movimientos descoordinados, pérdida transitoria de la consciencia (síncope), trastornos del habla.

- Las crisis epilépticas se producen principalmente tras el uso de dosis elevadas de tramadol o cuando se ha tomado de forma simultánea otro medicamento que pueda inducirlos.



- Cambios en el apetito.
  - Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas.
  - Pueden aparecer alteraciones psicológicas tras el tratamiento con tramadol. Su intensidad y naturaleza puede variar (según la personalidad del paciente y la duración del tratamiento). Estas pueden aparecer en forma de cambios del estado de ánimo (normalmente euforia, ocasionalmente irritabilidad), cambios en la actividad (habitualmente disminución y ocasionalmente aumento) y disminución de la percepción cognitiva y sensorial (alteraciones de los sentidos y de la percepción que pueden conducir a errores de juicio).
  - Puede originar dependencia al medicamento.
  - Cuando se interrumpe el tratamiento de forma brusca, puede aparecer síndrome de abstinencia.
  - Visión borrosa, contracción de las pupilas (miosis), dilatación excesiva de las pupilas (midriasis).
  - Respiración lenta, falta de aire (disnea).
  - Se ha informado de la aparición de casos de empeoramiento del asma, sin embargo no se ha establecido si fueron causados por tramadol. Si se exceden las dosis recomendadas o si se toma de forma concomitante con otros medicamentos que deprimen la función cerebral se puede producir una disminución de la frecuencia respiratoria.
  - Debilidad muscular.
  - Dificultad o dolor al orinar, menos cantidad de orina de lo normal (disuria).
- Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
- Aumento de enzimas hepáticas.
- Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles
- Disminución de los niveles de azúcar en sangre.
  - Hipo.
  - Síndrome serotoninérgico, que puede manifestarse mediante cambios del estado mental (por ejemplo agitación, alucinaciones, coma), y otros efectos, como fiebre, incremento de la frecuencia cardíaca, presión arterial inestable, contracciones musculares involuntarias, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómitos, diarrea).

#### **5 – CÓMO CONSERVAR TRAMADOL**

Mantener en lugar seco a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

#### **6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

##### **PRESENTACIONES:**

FADA TRAMADOL comprimidos: Envases conteniendo 20, 30, 50, 100 y 500 comprimidos. Siendo las últimas 2 presentaciones de venta hospitalaria exclusivamente.

FADA TRAMADOL inyectable: Envases conteniendo 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100 y 500 ampollas.

Siendo las últimas 2 presentaciones de venta hospitalaria exclusivamente.

FADA TRAMADOL gotas: Envases conteniendo 1 frasco de 10ml o de 20ml.

#### **7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL**

Los síntomas de sobredosis incluyen: mareos, somnolencia, sudoración fría, bradicardia, dificultad respiratoria, miosis, alteraciones del sensorio, convulsiones. Se debe realizar lavado gástrico, administrar naloxona e





**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

indiciar medidas de sostén (hidratación parenteral, oxigenoterapia, apoyo ventilatorio). En caso de convulsiones se debe indicar diazepam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA”**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54499  
Elaborado en: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.: Tabaré 1641 - C.A.B.A.  
Directora Técnica: Paula Fernandez – Farmacéutica.

#### **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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*



**FERNANDEZ Paula Alejandra**  
CUIL 27239425394

Pág. 6







República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Información para el paciente prod. FADA TRAMADOL EX-2021-99884871- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.17 10:16:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.17 10:16:10 -03:00



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

PROYECTO DE PROSPECTO

## **FADA TRAMADOL**

### **TRAMADOL CLORHIDRATO**

**Comprimidos 50 MG – Inyectable 50 MG/ML – Gotas 100 MG/ML**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### **Fórmulas cuali-cuantitativas:**

*Cada comprimido de FADA TRAMADOL COMPRIMIDOS contiene:*

Tramadol clorhidrato	50,00 mg
Almidón de maíz	12,50 mg
Celulosa microcristalina PH 101	183,23 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Talco	1,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,25 mg
Amarillo Ocaso FD&C.6.laca.alu.	0,02 mg

*Cada ampolla de FADA TRAMADOL INYECTABLE contiene:*

Tramadol clorhidrato	100.0 mg
Acetato de sodio anhidro	14.0 mg
Agua para inyección	c.s.p. 2.0 mL

*FADA TRAMADOL GOTAS contiene cada 100 mL:*

Tramadol clorhidrato	10,00 g
Sorbato de potasio	0,15 g
Propilenglicol	15,00 g
Glicerina	15,00 g
Ciclamato de sodio	1,00 g
Sacarina Sódica	0,50 g
Esencia de menta	0,10 g
Cremophor EL	0,20 g
Azúcar	20,00 g
Agua purificada	c.s.p. 100,00 mL

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Analgésico de acción central.

Clasificación ATC: N02AX02

#### **INDICACIONES**

Inyectable y gotas: Tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y niños a partir de 3 años.

Comprimidos: Tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Tramadol es un analgésico 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.

Pág. 1





**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

Tramadol tiene un efecto antitusígeno. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen ningún efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (un décimo) a 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.

### **FARMACOCINÉTICA**

#### *Inyectable:*

##### *Absorción*

Después de la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y completamente: se alcanza el pico de concentración sérica ( $C_{max}$ ) después de 45 min, y la biodisponibilidad es de casi el 100%.

##### *Distribución*

Tras la administración intravenosa, la disminución de las concentraciones plasmáticas se realiza de acuerdo a una fase inicial de distribución breve seguida de una fase de eliminación más lenta hacia los tejidos pertenecientes al compartimento periférico. Una hora después de la inyección de 100 mg de tramadol, las concentraciones séricas se sitúan entre 400-500 ng/ml. 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%.

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).

#### *Comprimidos y gotas:*

##### *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  $\mu\text{g/ml}$ ). 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 ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, que intervienen en la biotransformación del 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.

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.

#### *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.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol, durante 6 – 26 semanas a ratas y perros así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores 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 y 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 demuestran tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

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

## **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### *Comprimidos:*

#### *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 hidrocloreuro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

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

#### *Adultos*

Normalmente, la dosis inicial de tramadol es de 50-100 mg (1 o 2 comprimidos), seguida de 50 o 100 mg cada 4-6 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 comprimidos).

#### *Población pediátrica*

Debido a la cantidad de principio activo por cápsula, no puede usarse el medicamento en niños (menores de 12 años). Existen otras presentaciones alternativas del medicamento apropiadas para dosificar a niños.

Los adolescentes mayores de 12 años pueden seguir recomendaciones de adultos.

Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidrocloreuro de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocloreuro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocloreuro de tramadol (la opción que sea menor).

No se recomienda el uso de tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultra rápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal.

Se han notificado casos de sobredosis accidental y casos de metabolizadores ultra rápidos en niños.

#### *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.

#### *Forma de administración*

Las comprimidos se deben tomar enteras, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

#### *Duración de la administración*

Este medicamento no 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, deberá llevarse 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.

#### *Gotas:*

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 deben superarse dosis diarias de 400 mg de hidrocloreuro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.



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

*Adultos y adolescentes mayores de 12 años*

Normalmente, la dosis recomendada de hidroclicloruro de tramadol es de 50-100 mg cada 4-6 horas. No se debe exceder de 100 mg de tramadol por toma.

Al prescribirse el tratamiento, deben indicarse claramente las dosis como número de administraciones (1 administración = 0,125 ml de solución oral = 12,5 mg de hidroclicloruro de tramadol).

Tabla de equivalencias del Contenido de hidroclicloruro de tramadol correspondientes al contenido en mg de hidroclicloruro de tramadol

Número de administraciones	
1 administración	12,5 mg
2 administraciones	25 mg
3 administraciones	37,5 mg
4 administraciones	50 mg
5 administraciones	62,5 mg
6 administraciones	75 mg
7 administraciones	87,5 mg
8 administraciones	100 mg

*Población pediátrica*

Tramadol está contraindicado en los niños menores de 3 años.

No se recomienda el uso en aquellos pacientes metabolizadores ultra rápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía, debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal.

Se han notificado casos de sobredosis accidental y casos de metabolizadores rápidos en niños.

Especialmente en niños la dosis depende del peso de cada paciente y debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad individual; en general debe usarse la dosis efectiva mínima.

La dosis recomendada habitual es de 1 mg de tramadol por kg peso corporal, en cada toma. La dosis máxima recomendada por toma es de 2 mg de tramadol por kg peso corporal. Al calcular el número de administraciones equivalentes a las dosis (en mg) se debe redondear el número de administraciones a la unidad inferior (en caso de decimales).

Las tomas pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces en 24 horas (a intervalos de 6 a 8 horas) sin exceder la dosis máxima diaria de 8 mg de principio activo por kg de peso corporal en 24 horas.

Orientativamente, las dosis recomendadas habituales y máximas por toma, según el peso, son las siguientes:

Peso del niño	Edad del niño (aproximada)	Dosis habitual por peso del niño y por toma (en administraciones)	Dosis máxima por peso del niño y por toma (en administraciones)
15 kg-20 kg	3 -5 años	1 administración	2 administraciones
20 kg-25 kg	5 -8 años	1 administración	3 administraciones
25 kg- 35 kg	8 - 11 años	2 administraciones	4 administraciones
35 kg-37 kg	11 años	3 administraciones	5 administraciones
37 kg-44 kg	11 -13 años	3 administraciones	6 administraciones
44 kg- 45 kg	>13 años	3 administraciones	7 administraciones

*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.

*Forma de administración*

La solución debe tomarse con un poco de líquido o de azúcar, con o sin comidas.

Antes de usar la bomba dosificadora por primera vez, púlsela varias veces hasta que la solución aparezca.

Sostenga el recipiente (cuchara, vaso, etc.) bajo el orificio de la bomba dosificadora y manipúlela de acuerdo con las instrucciones de dosificación.

*Duración de la administración*

El medicamento no 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, deberá llevarse 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.

*Inyectable:*

*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 deben superarse 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, el medicamento debe ser administrado según se especifica a continuación:

*Adultos*

En dolores intensos la dosis inicial es normalmente de 100 mg. Durante la primera hora, después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 4-6 horas.

*Población pediátrica*

Los adolescentes mayores de 12 años pueden seguir recomendaciones de adultos.

Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidroclicloruro de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). Tramadol está contraindicado en niños menores de 3 años.

Se debe usar la dosis efectiva más baja que proporcione alivio del dolor.

No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidroclicloruro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidroclicloruro de tramadol (la opción que sea menor).

No se recomienda el uso de tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultrarápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía, debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal.

Se han notificado casos de sobredosis accidental y casos de metabolizadores ultrarápidos en niños.

*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.

*Forma de administración*



El medicamento debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse diluido por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Para ver las instrucciones de la dilución de este medicamento antes de la administración.

#### *Duración de la administración*

Este medicamento no se debe administrar 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, deberá llevarse 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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Este medicamento no debe administrarse:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- en caso de intoxicaciones agudas originadas 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,
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada con tratamiento,
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

#### **ADVERTENCIAS**

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 opioides, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte.

#### **PRECAUCIONES**

Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir tramadol de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor 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.

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada, ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

#### *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. 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 provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas 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. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

#### *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 pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

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. Tramadol sólo debe ser utilizado en pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, si las circunstancias lo requieren.

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 sólo debe ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

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

#### *Metabolismo del CYP2D6.*

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	Prevalencia %
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
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 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.



Tramadol debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6

Se han notificado casos de pacientes que metabolizan ultra rápido, especialmente en niños.

Los padres o cuidadores deben ser informados, de la necesidad de supervisar estrechamente al niño, especialmente durante la primera administración, y llamar a un médico o servicio de emergencia si detectan algún signo inusual, incluyendo alteraciones de la consciencia, miosis, vómitos, convulsiones o depresión respiratoria.

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

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

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 tramadol. 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.

El uso concomitante de tramadol con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir.

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 concomitante o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y 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, 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, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

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.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, 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 utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Tramadol administrado antes o durante el parto, no afecta a la contracción uterina.

En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que en general no son clínicamente relevantes. 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 período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

#### *Fertilidad*

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

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad.

#### **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, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )

Muy raras ( $<1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### *Trastornos cardiacos:*

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

*Raras:* bradicardia

Exploraciones complementarias

*Raras:* presión arterial aumentada

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

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

*Raras:* alteraciones del apetito.

*No conocida:* hipoglucemia.

#### *Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:*

*Raras:* depresión respiratoria, disnea.

*No conocida:* hipo

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

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

#### *Trastornos del sistema nervioso:*

*Muy frecuentes:* mareos.

*Frecuentes:* cefaleas y somnolencia.



*Raras:* parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastornos del habla.

*Frecuencia no conocida:* síndrome serotoninérgico.

Se han comunicado convulsiones, tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo.

*Trastornos psiquiátricos:*

*Raras:* alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo alteraciones en la percepción de la toma de decisiones). Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: 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, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

*Trastornos oculares:*

*Raras:* miosis, midriasis, visión borrosa.

*Trastornos gastrointestinales*

*Muy frecuentes:* náuseas.

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

*Poco frecuentes:* arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Frecuentes:* hiperhidrosis.

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

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

*Raras:* debilidad motora.

*Trastornos hepato biliares*

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

*Trastornos renales y urinarios*

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

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

*Frecuentes:* fatiga.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### *Síntomas*

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

### *Tratamiento*

Se deben tomar las medidas 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. Estudios en animales han demostrado que naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

En caso de intoxicación con formulaciones orales, solo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011)4692-6666 / 2247. Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener en lugar seco a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30 °C.

#### **PRESENTACIONES**

FADA TRAMADOL comprimidos: Envases conteniendo 20, 30, 50, 100 y 500 comprimidos. Siendo las últimas 2 presentaciones de venta hospitalaria exclusivamente.

FADA TRAMADOL inyectable: Envases conteniendo 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100 y 500 ampollas.

Siendo las últimas 2 presentaciones de venta hospitalaria exclusivamente.

FADA TRAMADOL gotas: Envases conteniendo 1 frasco de 10ml o de 20ml.

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE  
SIN NUEVA RECETA”  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54499  
Elaborado en: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.: Tabaré 1641 - C.A.B.A.  
Directora Técnica: Paula Fernandez – Farmacéutica.

#### **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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto prod. FADA TRAMADOL EX-2021-99884871- - APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.17 10:15:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.17 10:15:59 -03:00