



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4648

BUENOS AIRES, 10 JUN 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004323-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRAMAL / TRAMADOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg/ml, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/ml; CÁPSULAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; SUPOSITARIOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg; TRAMAL LONG / TRAMADOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg, TRAMADOL CLORHIDRATO 150 mg, TRAMADOL CLORHIDRATO 200 mg, autorizado por el Certificado N° 38.958.

3/1



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

4648

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 307 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 211 a 288, desglosando de fojas 211 a 225 y 256 a 266, para la Especialidad Medicinal denominada TRAMAL / TRAMADOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg/ml, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/ml; CÁPSULAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; SUPOSITARIOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg; TRAMAL LONG / TRAMADOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, TRAMADOL



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 4648

CLORHIDRATO 100 mg, TRAMADOL CLORHIDRATO 150 mg, TRAMADOL CLORHIDRATO 200 mg, propiedad de la firma TAKEDA PHARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.958 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004323-13-1

DISPOSICIÓN N°

4648

nc

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

10 JUN 2015

4648



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

TRAMAL®

TRAMADOL CLORHIDRATO

Solución para inyección - Gotas - Cápsulas - Supositorios

Venta bajo receta archivada

FÓRMULAS

Tramal 50 solución para inyección

Cada ampolla de 1 mL contiene:

Tramadol clorhidrato.....	50,00 mg
Excipientes:	
Acetato de sodio anhidro.....	2,50 mg
Agua destilada estéril c.s.p.....	1,00 mL

Tramal 100 solución para inyección

Cada ampolla de 2 mL contiene:

Tramadol clorhidrato.....	100,000 mg
Excipientes:	
Acetato de sodio anhidro.....	5,00 mg
Agua destilada estéril c.s.p.....	2,00 mL

Tramal gotas

Cada 1 mL contiene:

Tramadol clorhidrato.....	100,00 mg
Excipientes:	
Sorbato de potasio.....	1,50 mg
Glicerina al 85 %.....	150,00 mg
Propilenglicol.....	150,00 mg
Azúcar.....	200,00 mg
Ciclamato de sodio.....	10,00 mg
Sacarina sódica.....	5,00 mg
Macroglicérol hidroxistearato	1,00 mg
Aceite de menta.....	0,50 mg
Anís artificial.....	0,30 mg
Agua purificada c.s.	

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Aptderaca


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



Cada 0,5 mL (20 gotas) contiene 50 mg de tramadol clorhidrato.

Tramal cápsulas

Cada cápsula contiene:

Tramadol clorhidrato	50,00 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	58,00 mg
Almidón glicolato de sodio.....	45,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	2,00 mg
Estearato de magnesio.....	5,00 mg

Tramal supositorios

Cada supositorio contiene:

Tramadol clorhidrato.....	100,00 mg
Excipientes:	
Mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados naturales W-35 y E-75	1045,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide

INDICACIONES CLÍNICAS

Tratamiento del dolor moderado a severo

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores μ , δ y κ con mayor afinidad con los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen al efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

El tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, no se produce un efecto depresor respiratorio en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Por lo general, los efectos cardiovasculares son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo (1/10) a un sexto (1/6) de la potencia de la morfina.

FARMACOCINÉTICA

Más del 90% del tramadol es absorbido tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimento. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado se debe probablemente al metabolismo presistémico. Después de la administración oral dicho efecto alcanza el máximo del 30%.

Luego de la administración oral de 100 mg de tramadol en una forma farmacéutica líquida, la concentración máxima en el plasma C_{max} al cabo de 1,2 horas es de 309 ± 90 ng/mL. Tras la

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

administración de la misma dosis en forma sólida, la concentración plasmática máxima C_{max} al cabo de 2 horas es de 280 ± 49 ng/mL.

El tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ L). La unión a las proteínas plasmáticas es de un 20%.

El tramadol atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica. Las cantidades de la sustancia y de su derivado O-desmetilado que se encuentran en la leche materna son muy pequeñas (0,1% y 0,02%, de la dosis administrada, respectivamente).

La inhibición de las isoenzimas CYP3A4 y/o CYP2D6 que participan en la biotransformación del tramadol puede afectar la concentración plasmática del tramadol o de sus metabolitos activos. Hasta el presente no se han informado interacciones de importancia clínica.

El tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por los riñones. La excreción urinaria acumulativa es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. La semivida de eliminación $t_{1/2,B}$ es aproximadamente 6 horas, independientemente de la forma de administración. En pacientes mayores de 75 años puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4. En casos de insuficiencia renal y hepática la semivida se puede prolongar levemente.

En pacientes con cirrosis hepática se han determinado semividas de $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol) y en un caso extremo, 22,3 horas y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 mL/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ horas y en un caso extremo, 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente.

En los seres humanos, el tramadol se metaboliza principalmente a través de N y O-desmetilación y por conjugación de los productos de O-desmetilación con el ácido glucurónico. Sólo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Hay diferencias cuantitativas interindividuales considerables entre los otros metabolitos. Hasta el presente, se han encontrado 11 metabolitos en la orina. Según experimentos realizados en animales, el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia madre por un factor 2-4. La semivida de eliminación $t_{1/2,B}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 horas (rango: 5,4-9,6 horas) y es aproximadamente la del tramadol.

El tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéuticas.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados. Una concentración sérica de 100-300 ng/mL es usualmente efectiva.


Datos preclínicos de seguridad

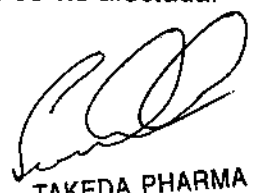
Luego de la administración de tramadol por vía oral y parenteral repetida durante 6 a 26 semanas a ratas y perros y por vía oral durante 12 meses a perros, los análisis hematológicos, histológicos y bioquímicos no mostraron evidencias de alteraciones relacionadas con el tramadol.

Se observaron manifestaciones en el sistema nervioso central, tales como agitación, sialorrea, espasmos y reducción del aumento del peso, sólo después de la administración de dosis elevadas de tramadol que excedían considerablemente las dosis terapéuticas.

Las ratas y los perros toleraron dosis de tramadol de 20 mg/kg y de 10 mg/kg respectivamente, administradas por vía oral, mientras que los perros toleraron satisfactoriamente dosis de 20 mg/kg por vía rectal, sin ningún efecto tóxico.

En las ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día o más tuvieron efectos tóxicos en las madres y se registró un aumento de la mortalidad neonatal. En la descendencia se observaron retardos en forma de trastornos de la osificación y demoras en la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



En conejos, se observaron efectos tóxicos en las madres a partir de dosis de 125 mg/kg o más y en la descendencia, anormalidades en el esqueleto.

En algunos estudios *in vitro* se encontró evidencia de efectos mutagénicos. En los estudios *in vivo* no se observaron tales efectos. En base a los conocimientos obtenidos hasta el presente, el tramadol se puede clasificar como "no mutagénico".

Se han realizado estudios sobre el potencial tumorigénico del tramadol clorhidrato en ratas y ratones. El estudio efectuado en ratas no mostró ninguna evidencia de aumento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio efectuado en ratones se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg o más) y un incremento en los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis deberá ser establecida individualmente de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente. En principio, se debe seleccionar la dosis de analgesia más baja que resulte eficaz. No se deben suministrar dosis diarias de más de 400 mg de principio activo, excepto en caso de circunstancias médicas especiales.

POSOLOGÍA

Salvo que se prescriba de otro modo, la dosis de Tramal deberá ser la siguiente:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

Forma farmacéutica	Dosis
Tramal 50 mg solución para inyección.	50-100 mg cada 4-6 horas (1-2 ampollas)
Tramal 100 mg solución para inyección.	100 mg cada 4-6 horas (1 ampolla)
Tramal cápsulas	50-100 mg cada 4-6 horas (1-2 cápsulas).
Tramal gotas	50-100 mg cada 4-6 horas (20-40 gotas)
Tramal supositorios	100 mg cada 4-6 horas (1 supositorio).

Si después de la administración de una dosis única de 50 mg de tramadol clorhidrato no se logra un control adecuado del dolor transcurridos 30-60 minutos, se puede administrar una segunda dosis única de 50 mg.

En casos de dolor severo se puede administrar la dosis única más alta (100 mg de tramadol clorhidrato) como dosis inicial.

El efecto perdura de 4 a 8 horas, lo cual depende de la intensidad del dolor.

Para el tratamiento del dolor severo del postoperatorio pueden ser necesarias aún dosis más altas para una analgesia a demanda en el postoperatorio inmediato. Los requerimientos posológicos que se presentan pasadas las 24 horas no suelen ser mayores que los habituales en el uso normal.

ZULMA M. MOTA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



Población pediátrica mayor a 1 año de edad

Tramal no es apto para ser administrado a niños menores de 1 año.

Tramal cápsulas y Tramal supositorios no son formas farmacéuticas aptas para administrar a niños menores de 12 años, debido a la alta concentración de estas formulaciones.

La dosis única para ser administrada en niños entre 1 y 11 años de edad es de 1-2 mg de clorhidrato de tramadol por kilogramo de peso corporal.

En principio, se debe seleccionar la dosis analgésica más baja que resulte eficaz. Una dosis diaria de 8 mg de sustancia activa por kg de peso corporal o 400 mg de sustancia activa no de ser excedida, debiendo administrarse la menor de las dos dosis.

Tramal solución para inyección

Tramal 50 mg y Tramal 100 mg solución para inyección se deben diluir en agua para inyectables. En las tablas siguientes se detallan las concentraciones correspondientes.

1 mL de Tramal 50 mg ó Tramal 100 mg solución para inyección contiene 50 mg de clorhidrato de tramadol.

Dilución de Tramal 50 mg solución para inyección

Tramal 50 mg		Agua para inyectables	Concentración obtenida
1 mL	+	1 mL	25,0 mg/mL
1 mL	+	2 mL	16,7 mg/mL
1 mL	+	3 mL	12,5 mg/mL
1 mL	+	4 mL	10,0 mg/mL
1 mL	+	5 mL	8,3 mg/mL
1 mL	+	6 mL	7,1 mg/mL
1 mL	+	7 mL	6,3 mg/mL
1 mL	+	8 mL	5,6 mg/mL
1 mL	+	9 mL	5,0 mg/mL

Dilución de Tramal 100 mg solución para inyección

Tramal 100 mg		Agua para inyectables	Concentración obtenida
2 mL	+	2 mL	25,0 mg/mL
2 mL	+	4 mL	16,7 mg/mL
2 mL	+	6 mL	12,5 mg/mL
2 mL	+	8 mL	10,0 mg/mL
2 mL	+	10 mL	8,3 mg/mL
2 mL	+	12 mL	7,1 mg/mL
2 mL	+	14 mL	6,3 mg/mL
2 mL	+	16 mL	5,6 mg/mL
2 mL	+	18 mL	5,0 mg/mL

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
A poderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

4648



Ejemplo: A un niño que pesa 45 kg se desea administrar una dosis de 1,5 mg de clorhidrato de tramadol por kilogramo de peso corporal. Para ello se requerirán 67,5 mg de clorhidrato de tramadol. Por consiguiente, se deben diluir 2 mL de Tramal 50 mg solución para inyección (equivalente a 2 ampollas) o Tramal 100 mg solución para inyección (equivalente a 1 ampolla) en 4 mL de agua para inyectables, con lo que se obtiene una concentración de 16,7 mg de tramadol clorhidrato por mililitro. Luego se administran 4 mL de la solución (aproximadamente 67 mg de clorhidrato de tramadol).

Incompatibilidades

Tramal solución para inyección es incompatible (no miscible) con las siguientes soluciones para inyección:

- diclofenac
- indometacina
- fenilbutazona
- diazepam
- midazolam
- flunitrazepam
- trinitrato de glicerilo (nitroglicerina)

Todo el contenido de las ampollas abiertas de Tramal solución para inyección utilizado deberá ser desechado.

Todo resto de este producto que no se utilice, así como todo residuo del mismo, deberá ser desechado según las normas vigentes.

Tramal gotas

En niños de 1 a 11 años de edad se debe administrar Tramal gotas dado que con el empleo del frasco-gotero se logra una dosis más precisa basada en el peso corporal.

En la tabla siguiente se describen ejemplos típicos según las edades.

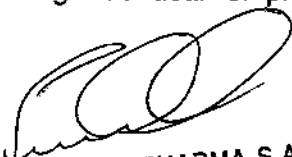
1 gota de Tramal gotas contiene aproximadamente 2,5 mg de clorhidrato de tramadol.

Edad	Peso	Cantidad de gotas
1 año	10 kg	4-8 gotas
3 años	15 kg	6-12 gotas
6 años	20 kg	8-16 gotas
9 años	30 kg	12-24 gotas
11 años	45 kg	18-36 gotas

Instrucciones para abrir el frasco

El frasco-gotero tiene una tapa diseñada de modo tal que impide a los niños abrir el frasco. Para abrirlo, presionar la tapa hacia abajo y desenroscar. Luego de usar el producto,

ZULMA M. NIOY
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

4648



enroscar la tapa con firmeza. Para que caigan las gotas, sostener el frasco boca abajo y golpear la base suavemente con un dedo hasta que aparezca la primera gota.

Pacientes ancianos

No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiestas. En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

Insuficiencia renal y hepática / diálisis

En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal la eliminación de tramadol se prolonga. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

Nota

Las dosis recomendadas deben tomarse como referencia. En principio, se debe optar por la dosis más baja con la que obtenga una analgesia eficaz. En casos de tratamiento de dolor crónico, Tramal se debe administrar siguiendo un cronograma fijo.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tramal solución para inyección

Puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o por perfusión.

Vía intravenosa

En caso de administración intravenosa, la solución para inyección debe administrarse lentamente a razón de 1 mL de Tramal solución para inyección (equivalente a 50 mg de tramadol clorhidrato) por minuto.

Administración por perfusión

La administración por perfusión debe efectuarse luego de diluirla en una solución para perfusión. (Véase: Incompatibilidades)

Tramal gotas

Se administra por vía oral, con un poco de líquido. No es necesario tener en cuenta las comidas.

Tramal cápsulas

Deben tragarse enteras con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

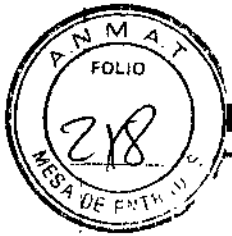
Tramal supositorios

Se administran por vía rectal, preferentemente después de la defecación.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



Duración de la administración

Tramal no debe administrarse en ningún caso durante más tiempo del estrictamente necesario. Si por la naturaleza y la gravedad de la enfermedad se precisara un tratamiento a largo plazo con Tramal, se deberán efectuar cuidadosos controles a intervalos regulares (con interrupciones de la administración en caso necesario) para evaluar si es necesaria la continuidad del tratamiento y en qué medida.

CONTRAINDICACIONES

Tramal no debe administrarse en caso de:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados.

Intoxicación aguda causada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o fármacos psicotrópicos.

Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (Véase: Interacciones medicamentosas).

Epilepsia no controlada con el tratamiento.

Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Tramal se debe usar con especial precaución en pacientes dependientes de opioides, en casos de traumatismos de cráneo, shock, alteración de la conciencia de origen desconocido, trastornos que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria y en caso de hipertensión endocraneana. El producto se debe usar con precaución en pacientes sensibles a los opioides.

En pacientes con depresión respiratoria o a quienes se administren depresores del sistema nervioso central de manera concomitante (Véase: Interacciones medicamentosas) o cuando la dosis diaria máxima recomendada se exceda de manera significativa (Véase: Sobredosificación), el tratamiento se debe efectuar con extrema precaución, debido a que en estos casos no se puede descartar la depresión respiratoria.


Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol aún con la administración de las dosis recomendadas. Este riesgo puede aumentar cuando las dosis diarias exceden la dosis máxima recomendada (400 mg). En casos de administración concomitante de fármacos que pueden disminuir el umbral convulsivo, el tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones (Véase: Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos o predispuestos a padecer convulsiones se podrán tratar con tramadol sólo cuando sea absolutamente necesario.

El tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Con el uso a largo plazo, puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. Por lo tanto, en pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con Tramal solamente debe efectuarse durante cortos períodos y bajo supervisión médica estricta.

El tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.

Tramal solución para inyección

Tramal 50 mg solución para inyección y Tramal 100 mg solución para inyección contienen sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) por ampolla.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



4648

Tramal gotas

No se debe administrar a pacientes con cuadros raros de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de isomaltosa/sacarosa. Tramal gotas puede causar daño a las piezas dentales (caries). El aceite de ricino polioxil puede causar dispepsia y diarrea.

Embarazo

Según los estudios realizados en animales, las dosis muy altas de tramadol afectan la organogénesis, el crecimiento óseo y el índice de mortalidad neonatal. No se han observado efectos teratogénicos. El tramadol atraviesa la barrera placentaria. La seguridad del uso de tramadol durante el embarazo en seres humanos no ha sido suficientemente comprobada. Por lo tanto, Tramal no debe ser administrado en el embarazo.

Si se administra antes del parto o durante el mismo, el tramadol no afecta la contractilidad uterina. En los recién nacidos puede alterar la frecuencia respiratoria, lo que por lo general no reviste importancia clínica. La administración prolongada de tramadol durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis de tramadol en la madre es excretado en la leche materna durante el amamantamiento. Tramal no debe ser administrado a las mujeres que amamantan. Luego de una administración única de tramadol no suele ser necesario interrumpir el amamantamiento.

Fertilidad

La vigilancia post-comercialización no sugiere un efecto de tramadol sobre la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad.

Empleo en pediatría


Véase: Población pediátrica mayor a 1 año de edad en: "Posología y forma de administración".

Empleo en geriatría

Véase: Pacientes ancianos en "Posología y forma de administración".

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias.

Aún si se ingiere según lo indicado, Tramal puede causar confusión o mareo y por lo tanto alterar la capacidad de reacción, con riesgo para la seguridad durante la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria, particularmente si este fármaco se combina con alcohol y otras sustancias psicotrópicas.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tramal no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (Véase: Contraindicaciones).

En pacientes tratados con IMAO 14 días antes del empleo del opioide petidina se han observado interacciones con riesgo de vida en el sistema nervioso central y en la función cardiovascular y respiratoria. Las mismas interacciones con los IMAO pueden ocurrir durante el tratamiento con Tramal.

La administración concomitante de Tramal con medicamentos que también son depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos en dicho sistema. (Véase: Efectos adversos).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta el presente que es improbable la aparición de interacciones clínicamente relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y la duración de la acción.

El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante terapéutico de tramadol y fármacos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), inhibidores de la MAO (ver "Contraindicaciones"), los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa:

- Movimientos clónicos espontáneos
- Movimientos clónicos oculares inducidos con agitación o diaforesis,
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal > 38° C y clonus ocular o provocado.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y la gravedad de los síntomas.

La administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (p.ej.: warfarina) debe ser monitorizada cuidadosamente ya que en algunos pacientes se han observado valores de RIN elevados con hemorragias importantes y equimosis.

Otros fármacos inhibidores de la CYP3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y el del metabolito activo O-desmetilado. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones. (Véase: Efectos adversos).

En una cantidad limitada de estudios, la administración preoperatoria o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

La incidencia de efectos adversos se clasifica según la siguiente escala:

Muy frecuentes: (≥ 1/10); frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raros: (< 1/10.000); sin datos: (la incidencia no se puede estimar con los datos disponibles).

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Aprobada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

4648



Las reacciones adversas más comunes son: náuseas y mareos en más del 10% de los pacientes.

Trastornos psiquiátricos

Raros:

Alucinaciones, estado de confusión, ansiedad, delirio, trastornos del sueño y pesadillas.

Pueden manifestarse efectos adversos psíquicos que varían en intensidad y naturaleza según el paciente (lo cual depende de la personalidad y de la duración del tratamiento), tales como: cambios en el estado de ánimo (por lo general euforia y ocasionalmente disforia), en la actividad (por lo general depresión y ocasionalmente aumento) y alteraciones en la capacidad cognitiva y en la percepción sensorial (p.ej.: en el comportamiento decisorio, trastornos de la percepción)

Puede producirse dependencia al fármaco.

Los síntomas del síndrome de abstinencia de drogas, similar a las que se producen durante la abstinencia de opiáceos, pueden presentarse como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que muy pocas veces se han visto con la interrupción del tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas del SNC inusuales (por ejemplo confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo.

Frecuentes: Cefalea, confusión.

Raros: disfasia, cambios en el apetito, parestesias, temblor, depresión respiratoria; convulsiones, contracciones musculares involuntarias, trastornos de la coordinación, síncope.

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas o se utilizan concomitantemente otras sustancias con actividad depresora sobre el sistema nervioso central (Véase: Interacciones medicamentosas), puede producirse depresión respiratoria.

Las convulsiones epileptoides ocurren principalmente después de administrar dosis altas de tramadol o con el empleo concomitante de fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo. (Véase: Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas).

Trastornos visuales

Raros: Miosis, midriasis, visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Efectos sobre la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática o colapso cardiovascular). Estos efectos adversos pueden ocurrir en particular con la administración intravenosa y en pacientes con estrés físico.

Raros: Bradicardia, hipertensión.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
(Apoderada)

TAKEDA PHARMA S.A.
SOMIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Disnea

Se ha informado exacerbación del asma. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, constipación y sequedad bucal.

Poco frecuentes: Sensación de vómito inminente, malestar gastrointestinal (p.ej.: opresión epigástrica, distensión), diarrea.

Trastornos hepáticos y de las vías biliares

Muy raros: En pocos casos aislados se ha informado el incremento de los valores de las enzimas hepáticas en conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: Hiperhidrosis.

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (p.ej.: prurito, eritema, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros; Debilidad motriz

Trastornos renales y urinarios

Raros: Trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Trastornos generales

Frecuentes: Agotamiento.


Raros: Reacciones alérgicas (p.ej.: disnea, broncoespasmo, roncus, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Pueden aparecer síntomas de abstinencia similares a aquellos producidos tras la supresión de opioides, tales como: agitación, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

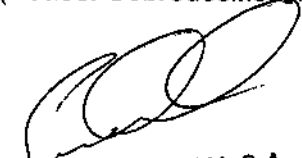
Otros síntomas observados en casos muy raros después de la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales en el sistema nervioso central. (p.ej.: confusión, manía, despersonalización, desrealización, paranoia)

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. (Véase: Sobredosificación)



ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Acreditada



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



4640

PRECAUCIONES ESPACIALES PARA DESECHAR EL ENVASE

No hay requisitos especiales para su eliminación.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

En principio, en la intoxicación con tramadol pueden aparecer síntomas similares a los que se observan con otros analgésicos de acción central (opioides), en particular: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia incluso coma, convulsiones y depresión respiratoria, pudiendo llegar al paro respiratorio.

Tratamiento

Se aplican las mismas reglas generales de las emergencias. Mantener libre el tracto respiratorio (aspiración) y las funciones respiratoria y circulatoria, dependiendo de los síntomas.

En el caso de las formas farmacéuticas para administración oral, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o el lavaje gástrico solamente se recomiendan en las primeras dos horas posteriores a la administración de tramadol. Luego de transcurrido este lapso, la descontaminación gastrointestinal puede ser útil en caso de intoxicaciones con cantidades inusualmente grandes.

El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentos realizados en animales, la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En estos casos se deberá administrar diazepam por vía intravenosa.

El tramadol sérico es eliminado en pequeñas cantidades mediante la hemodiálisis y la hemofiltración. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración son insuficientes para tratar la intoxicación aguda con Tramal.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



4640

PRESENTACIONES

Tramal 50 solución para inyección

Envases con 5 y 10 ampollas de 1 mL.

Tramal 100 solución para inyección

Envases con 5 y 10 ampollas de 2 mL.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 4 y 25° C.

Tramal gotas

Envases con 10, 20, 30 y 100 mL

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15 y 30° C.

Tramal cápsulas

Envases con 10, 20, 50, 500 y 1000 cápsulas, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15 y 25° C.

Tramal supositorios

Envases con 5, 100 y 500 supositorios, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 4 y 25°C.

CODIGO ATC: N02AX02

Fecha de la última revisión:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 38.958

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

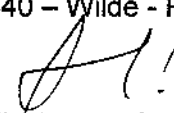
Elaborado en:

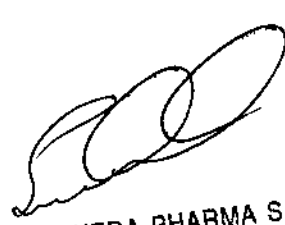
Tramal 50 solución para inyección y Tramal 100 solución para inyección

Monroe 1378 - Buenos Aires - Argentina

Tramal gotas

Cnel. Méndez 440 – Wilde - Pcia. de Buenos Aires


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

2/

4640



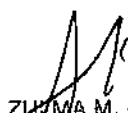
Tramal cápsulas

Santa Rosa 3676 – Victoria- Pcia. de Buenos Aires

Tramal supositorios

TAKEDA Pharma S.A.
Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



4648



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Alemana

TRAMAL® long

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

FÓRMULAS

TRAMAL® long 100

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato	100	mg
Excipientes:		
Metilhidroxipropilcelulosa	80	mg
Anhidro silícico coloidal	3	mg
Estearato de magnesio	3	mg
Celulosa microcristalina	124	mg
Metilhidroxipropilcelulosa	4,93	mg
Lactosa monohidratada	2,548	mg
Polietilenglicol 6000	0,410	mg
Propilenglicol	0,411	mg
Talco	1,644	mg
Dióxido de titanio	1,233	mg

TRAMAL® long 150

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato	150	mg
Excipientes:		
Metilhidroxipropilcelulosa	80	mg
Anhidro silícico coloidal	3	mg
Estearato de magnesio	3	mg
Celulosa microcristalina	74	mg
Metilhidroxipropilcelulosa	4,916	mg
Lactosa monohidratada	2,540	mg
Polietilenglicol	0,410	mg
Talco	1,639	mg
Dióxido de titanio	1,229	mg
Amarillo quinoleína laca	0,025	mg
Óxido de hierro rojo	0,012	mg

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



4648

TRAMAL® long 200

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato	200	mg
Excipientes:		
Metilhidroxipropilcelulosa	80	mg
Anhidro silícico coloidal	3	mg
Estearato de magnesio	3	mg
Celulosa microcristalina	24	mg
Metilhidroxipropilcelulosa	4,88	mg
Lactosa monohidratada	2,50	mg
Poliethylenglicol 6000	1,22	mg
Propilenglicol	0,41	mg
Talco	1,63	mg
Dióxido de titanio	1,22	mg
Amarillo quinoleína laca	0,07	mg
Óxido de hierro rojo	0,05	mg
Óxido de hierro pardo	0,02	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide

INDICACIONES CLÍNICAS

Tratamiento del dolor moderado a intenso

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores μ , δ y κ con mayor afinidad con los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen al efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

El tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, no se produce un efecto depresor respiratorio en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Por lo general, los efectos cardiovasculares son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo (1/10) a un sexto (1/6) de la potencia de la morfina.

FARMACOCINÉTICA

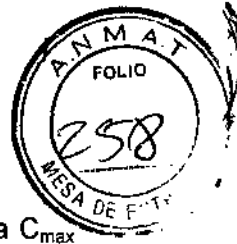
Más del 90% de TRAMAL® long es absorbido tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimento. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado se debe probablemente al metabolismo presistémico. Después de la administración oral dicho efecto alcanza un máximo del 30%.

El tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ L). La unión a las proteínas plasmáticas es de un 20%.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



Tras la administración de TRAMAL® long 100 mg la concentración plasmática máxima C_{max} es 141 ± 40 ng/mL al cabo de 4,9 horas. Luego de la administración de TRAMAL® long 200 mg la C_{max} es de 260 ± 62 ng/mL al cabo de 4,8 horas

El tramadol atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica. Las cantidades de la sustancia y de su derivado O-desmetilado que se encuentran en la leche materna son muy pequeñas (0,1% y 0,02%, respectivamente de la dosis administrada).

La semivida de eliminación $t_{1/2\beta}$ es aproximadamente 6 horas, independientemente de la forma de administración. En pacientes mayores de 75 años puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4.

En los seres humanos, el tramadol se metaboliza principalmente a través de O-desmetilación y por conjugación de productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Sólo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Hay diferencias cuantitativas interindividuales considerables entre los otros metabolitos. Hasta el presente, se han encontrado 11 metabolitos en la orina. Según experimentos realizados en animales, el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia madre por un factor 2-4. La semivida de eliminación $t_{1/2\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 horas (rango: 5,4-9,6 horas) y es aproximadamente la del tramadol.

La inhibición de las isoenzimas CYP3A4 y/o CYP2D6 que participan en la biotransformación del tramadol puede afectar la concentración plasmática del tramadol o de sus metabolitos activos. Hasta el presente no se han informado interacciones de importancia clínica.

El tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por los riñones. La excreción urinaria acumulativa es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada.

En casos de insuficiencia renal y hepática la semivida se puede prolongar levemente.

En pacientes con cirrosis hepática se han determinado semividas de $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol) y en un caso extremo, 22,3 horas y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 mL/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ horas y en un caso extremo, 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente.

El tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéuticas.

La relación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados. Una concentración de 100-300 ng/mL es usualmente efectiva.


Datos preclínicos de seguridad

Luego de la administración de tramadol por vía oral y parenteral repetida durante 6 a 26 semanas a ratas y perros y por vía oral durante 12 meses a perros, los análisis hematológicos, histológicos y bioquímicos no mostraron evidencias de alteraciones relacionadas con el tramadol.

Se observaron manifestaciones en el sistema nervioso central, tales como agitación, sialorrea, espasmos y reducción del aumento del peso, sólo después de la administración de dosis elevadas de tramadol que excedían considerablemente las dosis terapéuticas.

Las ratas y los perros toleraron dosis de tramadol de 20 mg/kg y de 10 mg/kg de peso corporal respectivamente, administradas por vía oral, mientras que los perros toleraron satisfactoriamente dosis de 20 mg/kg de peso corporal por vía rectal, sin ningún efecto tóxico.

En las ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día tuvieron efectos tóxicos en las madres y se registró un aumento de la mortalidad neonatal. En la descendencia se observaron retardos en forma de trastornos de la osificación y demoras en la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SOMIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

4648



En conejos, se observaron efectos tóxicos en las madres a partir de dosis de 125 mg/kg o más y en la descendencia, anomalías en el esqueleto.

En algunos ensayos *in vitro* se encontró evidencia de efectos mutagénicos. En los ensayos *in vivo* no se observaron tales efectos. En base a los conocimientos obtenidos hasta el presente, el tramadol se puede clasificar como no mutagénico.

Se han realizado estudios sobre el potencial tumorigénico del clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. En el estudio efectuado en ratas no se demostró evidencia de ningún aumento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio efectuado en ratones se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg o más) y un incremento en los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis deberá ser establecida individualmente de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente. En principio, se debe seleccionar la dosis de analgesia más baja que resulte eficaz. No se deben suministrar dosis diarias de más de 400 mg de principio activo, excepto en caso de circunstancias médicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, la dosis de TRAMAL® long deberá ser la siguiente:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

La dosis inicial habitual es 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día, una vez por la mañana y otra por la noche. Si el alivio del dolor no resulta adecuado, la dosis puede aumentarse a 200 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros con suficiente líquido, independientemente de las comidas.


TRAMAL® long no debe administrarse en ningún caso durante más tiempo del estrictamente necesario. Si por la naturaleza y la gravedad de la enfermedad se precisara un tratamiento a largo plazo con TRAMAL® long, se deberán efectuar cuidadosos controles a intervalos regulares (con interrupciones de la administración en caso necesario) para evaluar si es necesaria la continuidad del tratamiento y en qué medida.

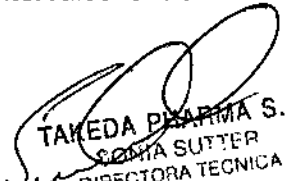
Población pediátrica

TRAMAL® long no es apto para niños menores de 12 años de edad.

Pacientes ancianos

No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiestas. En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
CONCHA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



4648

Insuficiencia renal y hepática / diálisis

En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal la eliminación del tramadol se prolonga. En estos pacientes debe considerarse el aumento del intervalo entre las dosis, de acuerdo con los requerimientos individuales. No se recomienda el uso de TRAMAL® long en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa.

CONTRAINDICACIONES

TRAMAL® long no debe ser utilizado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados.

Intoxicación aguda causada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o fármacos psicotrópicos.

Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (Véase: Interacciones medicamentosas).

Epilepsia no controlada con el tratamiento.

Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

TRAMAL® long sólo se debe usar con especial precaución en pacientes dependientes de opioides, en casos de traumatismos de cráneo, shock, alteración de la conciencia de origen desconocido, trastornos que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria y en caso de hipertensión endocraneana. Este medicamento sólo se debe usar con precaución en pacientes sensibles a los opioides.

En pacientes con depresión respiratoria o a quienes se administren depresores del sistema nervioso central de manera concomitante (Véase: Interacciones medicamentosas) o cuando la dosis diaria máxima recomendada se exceda de manera significativa (Véase: Sobredosificación), el tratamiento se debe efectuar con extrema precaución, debido a que en estos casos no se puede descartar la depresión respiratoria.

Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol aún con la administración de las dosis recomendadas. Este riesgo puede aumentar cuando las dosis diarias exceden el máximo sugerido (400 mg). En casos de administración concomitante de fármacos que pueden disminuir el umbral convulsivo, el tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones (Véase: Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos o predispuestos a padecer convulsiones se podrán tratar con tramadol sólo cuando sea absolutamente necesario.

El tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Con el uso prolongado, puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. Por lo tanto, en pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con TRAMAL® long solamente debe efectuarse durante cortos períodos y bajo supervisión médica estricta.

El tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.

Este producto contiene lactosa. No se debe administrar a pacientes con cuadros raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



Embarazo

Según los estudios realizados en animales, las dosis muy altas de tramadol afectan la organogénesis, el crecimiento óseo y el índice de mortalidad neonatal. No se han observado efectos teratogénicos. El tramadol atraviesa la barrera placentaria. La seguridad del uso de tramadol durante el embarazo en seres humanos no ha sido suficientemente comprobada. Por lo tanto, TRAMAL® long no debe ser administrado en el embarazo.

Si se administra antes del parto o durante el mismo, el tramadol no afecta la contractilidad uterina. En los recién nacidos puede alterar la frecuencia respiratoria, lo que por lo general no reviste importancia clínica. La administración prolongada de tramadol durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis de tramadol en la madre es excretado en la leche materna durante el amamantamiento. TRAMAL® long no debe ser administrado a las mujeres que amamantan. Luego de una administración única de tramadol no suele ser necesario interrumpir el amamantamiento.

Fertilidad

La vigilancia post-comercialización no sugiere un efecto de tramadol sobre la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad.

Empleo en pediatría

TRAMAL® long no es apto para niños menores de 12 años de edad.

Empleo en geriatría

No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiesta. En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias.

Aún si se ingiere según lo indicado, TRAMAL® long puede causar confusión o mareo y por lo tanto alterar la capacidad de reacción, con riesgo para la seguridad durante la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria, particularmente si este fármaco se combina con alcohol y otras sustancias psicotrópicas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

TRAMAL® long no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (Véase: Contraindicaciones).

En pacientes tratados con IMAO 14 días antes del empleo del opioide petidina se han observado interacciones con riesgo de vida en el sistema nervioso central y en la función cardiovascular y respiratoria. Las mismas interacciones con los IMAO pueden ocurrir durante el tratamiento con TRAMAL® long.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Asoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



4648

La administración concomitante de TRAMAL® long con medicamentos que también son depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos en dicho sistema. (Véase: Efectos adversos).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta el presente que es improbable la aparición de interacciones clínicamente relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y la duración de la acción.

El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, (SSRIs), inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol)

El uso concomitante terapéutico de tramadol y fármacos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), inhibidores de la MAO (ver "Contraindicaciones"), los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa:

- Movimientos clónicos espontáneos
- Movimientos clónicos oculares inducidos con agitación o diaforesis,
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal > 38° C y clonus ocular o provocado.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y la gravedad de los síntomas.

La administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (p.ej.: warfarina) debe ser monitorizada cuidadosamente ya que en algunos pacientes se han observado valores de RIN elevados con hemorragias importantes y equimosis.

Otros fármacos inhibidores de la CYP3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y el del metabolito activo O-desmetilado. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones. (Véase: Efectos adversos).

En una cantidad limitada de estudios, la administración preoperatoria o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃, ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

La incidencia de efectos adversos se clasifica según la siguiente escala:

Muy frecuentes: (≥ 1/10); frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raros: (< 1/10.000); frecuencia desconocida: (la incidencia no se puede estimar con los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes son: náuseas y mareos en más del 10% de los pacientes.

Trastornos psiquiátricos

Raros: Alucinaciones, estado de confusión, ansiedad, delirio, trastornos del sueño y pesadillas.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



Pueden manifestarse efectos adversos psíquicos que varían en intensidad y naturaleza según el paciente (lo cual depende de la personalidad y de la duración del tratamiento), tales como: cambios en el estado de ánimo (por lo general euforia y ocasionalmente disforia), en la actividad (por lo general depresión y ocasionalmente aumento) y alteraciones en la capacidad cognitiva y en la percepción sensorial (p.ej.: en el comportamiento decisorio, trastornos de la percepción). Puede producirse dependencia al fármaco.

Los síntomas del síndrome de abstinencia de drogas, similar a las que se producen durante la abstinencia de opiáceos, pueden presentarse como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que muy pocas veces se han visto con la interrupción del tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas del SNC inusuales (por ejemplo confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareos.

Frecuentes: Cefalea, somnolencia.

Raros: disfasia, cambios en el apetito, parestesias, temblor, depresión respiratoria, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, trastornos de la coordinación, síncope.

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas o se utilizan concomitantemente otras sustancias con actividad depresora sobre el sistema nervioso central (Véase: Interacciones medicamentosas), puede producirse depresión respiratoria.

Las convulsiones epileptoides ocurren principalmente después de administrar dosis altas de tramadol o con el empleo concomitante de fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo. (Véase: Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas).

Trastornos visuales

Raros: Miosis, midriasis, visión borrosa.

Trastornos cardíacos


Poco frecuentes: Efectos sobre la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática o colapso cardiovascular). Estos efectos adversos pueden ocurrir en particular con la administración intravenosa y en pacientes con estrés físico.

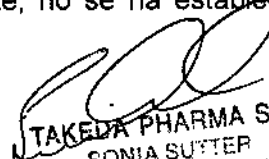
Raros: Bradicardia, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Disnea

Se ha informado exacerbación del asma. No obstante, no se ha establecido una relación causal.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, constipación y sequedad bucal.

Poco frecuentes: Sensación de vómito inminente, malestar gastrointestinal (p.ej.: opresión epigástrica, distensión), diarrea.

Trastornos hepáticos y de las vías biliares

Muy raros: En pocos casos aislados se ha informado el incremento de los valores de las enzimas hepáticas en conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: Hiperhidrosis.

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (p.ej.: prurito, eritema, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros; Debilidad motriz

Trastornos renales y urinarios

Raros: Trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Trastornos generales

Frecuentes: Agotamiento.

Raros: Reacciones alérgicas (p.ej.: disnea, broncoespasmo, roncus, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Pueden aparecer síntomas de abstinencia similares a aquellos producidos tras la supresión de opioides, tales como: agitación, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados en casos muy raros después de la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales en el sistema nervioso central. (p.ej.: confusión, manía, despersonalización, desrealización, paranoia).

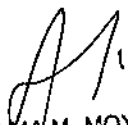
ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

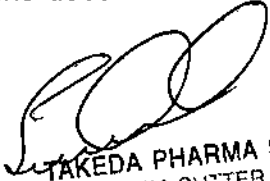
El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. (Véase: Sobredosificación)

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA DESECHAR EL ENVASE

No hay requisitos especiales para su eliminación.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4

4648



SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

En principio, en la intoxicación con tramadol pueden aparecer síntomas similares a los que se observan con otros analgésicos de acción central (opioides), en particular: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia incluso coma, convulsiones y depresión respiratoria, pudiendo llegar al paro respiratorio.

Tratamiento

Se aplican las mismas reglas generales de las emergencias. Mantener libre el tracto respiratorio (aspiración) y las funciones respiratoria y circulatoria, dependiendo de los síntomas.

El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentos realizados en animales, la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En estos casos se deberá administrar diazepam por vía intravenosa.

En el caso de intoxicación con las formas farmacéuticas para administración oral, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o el lavaje gástrico solamente se recomiendan en las primeras dos horas posteriores a la administración de tramadol. Luego de transcurrido este lapso, la descontaminación gastrointestinal puede ser útil en caso de intoxicaciones con cantidades inusualmente grandes o con las formas farmacéuticas de liberación prolongada.

El tramadol sérico es eliminado en pequeñas cantidades mediante la hemodiálisis y la hemofiltración. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración son insuficientes para tratar la intoxicación aguda con TRAMAL® long.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

PRESENTACIONES

TRAMAL®LONG 100, 150 y 200:

Envases con 10, 20, 30, 40, 50 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4648



Envases con 150 comprimidos recubiertos de acción prolongada para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C y 25°C.

CÓDIGO ATC: N 02 AX02

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

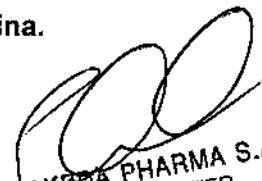
Certificado N° 38.958

Director técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica.

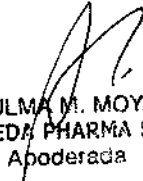
Elaborado en: Grunenthal GmbH – Zieglerst. 6 D-52078 - Aachen – Alemania.

Importado por:

TAKEDA Pharma S.A.
Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada