



"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° 4855

BUENOS AIRES, 16 JUN 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004325-13-7 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 e información para el paciente para el producto NOBLIGAN / TRAMADOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/ml; CÁPSULAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; SUPOSITARIOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg, autorizado por el Certificado N° 38.713.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 224 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



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

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

4855

DISPOSICIÓN N°

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 172 a 211, información para el paciente de fojas 212 a 223, desglosando de fojas 172 a 185 y 212 a 215, para la Especialidad Medicinal denominada NOBLIGAN / TRAMADOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/ml; CÁPSULAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; SUPOSITARIOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg, propiedad de la firma TAKEDA PHARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.713 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

R. J.
4/1
1



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

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

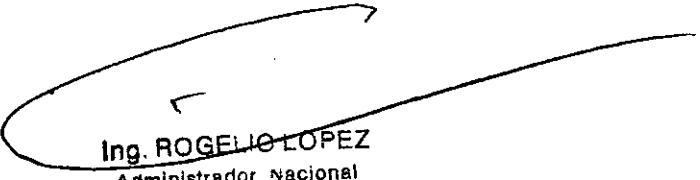
DISPOSICIÓN Nº **4855**

disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-004325-13-7

DISPOSICIÓN Nº **4855**

nc


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

Rp.
/

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

NOBLIGAN®

TRAMADOL CLORHIDRATO

Solución para inyección - Gotas - Cápsulas - Supositorios

Venta bajo receta archivada

FÓRMULAS

Nobligan 100 solución para inyección

Cada ampolla de 2 mL contiene:

Tramadol clorhidrato.....	100,000 mg
Excipientes:	
Acetato de sodio.....	8,30 mg
Agua destilada c.s.	

Nobligan gotas

Cada mL contiene:

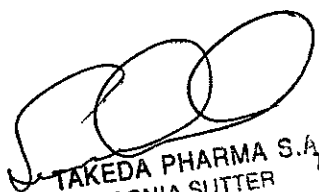
Tramadol clorhidrato.....	100,00 mg
Excipientes:	
Glicerina.....	150,00 mg
Propilenglicol.....	150,00 mg
Azúcar.....	200,00 mg
Ciclamato sódico.....	10,00 mg
Sacarina sódica.....	5,00 mg
Sorbato de potasio.....	1,50 mg
Macroglicérol hidroxistearato.....	1,00 mg
Aceite de menta.....	0,50 mg
Anís artificial.....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

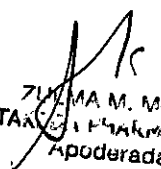
Cada 0,5 mL (20 gotas) contiene 50 mg de tramadol clorhidrato.

Nobligan cápsulas

Cada cápsula contiene:

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


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
ApoDERADA

24



Dióxido de silicio coloidal..... 2,00 mg

Nobligan supositorios

Cada supositorio contiene:

Tramadol clorhidrato.....	100,00 mg
Excipientes:	
Mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados naturales W-35....	450,00 mg
Mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados naturales E-75.....	450,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide de acción central.

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

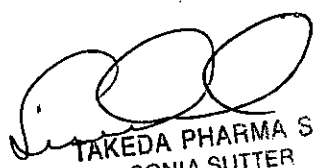
Más del 90% del tramadol es absorbido tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimento. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado se debe probablemente al metabolismo presistémico.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

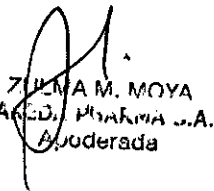
Luego de la administración oral de 100 mg de tramadol en una forma farmacéutica líquida, la concentración máxima en el plasma C_{max} al cabo de 1,2 horas es de 309 ± 90 ng/mL. Tras la administración de la misma dosis en forma sólida, la concentración plasmática máxima C_{max} al cabo de 2 horas es de 280 ± 49 ng/mL.

El tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,0} = 203 \pm 40$ 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.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Asesora



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 no se vio afectada. Luego de la administración de dosis altas (de 50 mg/kg/día o más) las hembras registraron un menor índice de preñez.

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 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

4

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apodóncida

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 medicas especiales.

POSOLOGÍA

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

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

Forma farmacéutica	Dosis única
Nobligan 100 mg solución para inyección.	100 mg cada 4-6 horas (1 ampolla)
Nobligan cápsulas	50-100 mg cada 4-6 horas (1-2 cápsulas).
Nobligan gotas	50-100 mg cada 4-6 horas (20-40 gotas)
Nobligan 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 caso 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.

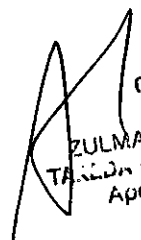
Para el tratamiento del dolor severo del postoperatorio pueden ser necesarias aún dosis más elevadas para una analgesia a demanda en el postoperatorio inmediato. Los requerimientos posológicos que se presentan pasadas las 24 horas no suelen ser mayores que los habituales con el usohabitual.

Población pediátrica mayor a 1 año de edad

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

Nobligan cápsulas y Nobligan 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.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



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 debe ser excedida, debiendo administrarse la menor de las dos dosis.

Nobligan solución para inyección

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

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

Dilución de Nobligan 100 mg solución para inyección

Nobligan 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

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 Nobligan 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

Nobligan 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 Nobligan 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.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

Nobligan gotas

En niños de 1 a 11 años de edad se debe administrar Nobligan 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 Nobligan 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, 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 de edad avanzada


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

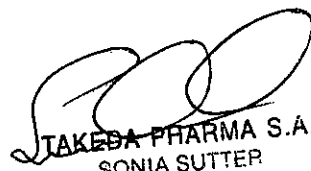
En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal la eliminación de tramadol se prolonga. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

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, Nobligan se debe administrar siguiendo un cronograma fijo.



ZULMA M. MOYA
Takeda Pharma S.A.
Apoderada



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Nobligan 100 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 Nobligan 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)

Nobligan gotas

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

Nobligan cápsulas

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

Nobligan supositorios

Se administran por vía rectal.

Duración de la administración

Nobligan 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 Nobligan, 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

Nobligan no debe administrarse en caso de:

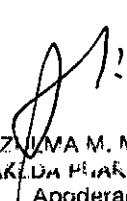
Hipersensibilidad al tramadol o a cualquiera de los excipientes.


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.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Nobligan 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 Nobligan 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.

Nobligan solución para inyección

Nobligan 100 mg solución para inyección contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) por ampolla.

Nobligan 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.

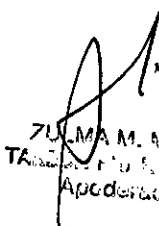
Nobligan gotas puede causar daño a las piezas dentales (caries).

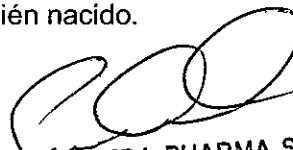
El macroglicerol hidroxiestearato puede causar dispepsia y diarrea.

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, Nobligan 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.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4833



Lactancia

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

Empleo en pediatría

Véase: Niños en: "Posología y forma de administración".

Empleo en geriatría

Véase: Pacientes de edad avanzada en "Posología y forma de administración".

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias.

Aún si se ingiere según lo indicado, Nobligan 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

Nobligan 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 Nobligan.

La administración concomitante de Nobligan 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 receptación de serotonina (SSRIs), inhibidor de la recaptación de serotonina noraepinefrina (SNRIs), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante terapéutico de tramadol y fármacos serotoninérgicos, tales como los SSRIs, 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 hiperrreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus ocular o provocado

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Gerente

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

7855



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 (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. (Vease: Efectos adversos).

En una cantidad limitada de estudios, la administración preoperatoria o postoperatoria del antiemético antagonista 5-TH3 ondansetron aumento el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

REACCIONES ADVERSOS

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

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$); frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros: ($< 1/10.000$); sin datos: (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, confusión, ansiedad, 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 decisivo, trastornos de la percepción)


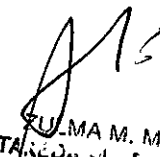
Puede producirse dependencia al fármaco.

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 (ej. Confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo.

Frecuentes: Cefalea, confusión.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

JULIA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Raros: cambios en el apetito, parestesias, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptoides, 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: Visión borrosa.

Sin datos: Midriasis

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.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, constipación y sequedad bucal.

Poco frecuentes: Sensación de vómito inminente, irritación 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.

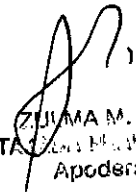
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros; Debilidad motriz


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



7055

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.

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.

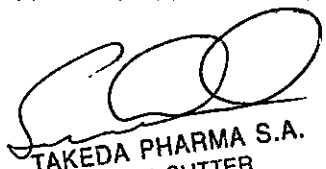
Tratamiento

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.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apodórota


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

4

7355



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 Nobligan.

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.**

PRESENTACIONES

Nobligan 100 solución para inyección

Envases con 2, 3, 6, 50, y 100 ampollas de 2 mL. Las dos últimas para Uso Exclusivo Hospitalario

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 4 y 25° C.

Nobligan gotas

Envases con 10, 15, 20 y 30 mL

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 0° y 25°.

Nobligan cápsulas

Envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 500 y 1000 cápsulas, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 0 y 25° C en lugar seco

Nobligan 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°: 38.713

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

4855



Elaborado en:

Nobligan 100 solución para inyección

Av. Int Tomkinson 2054 - Buenos Aires - Argentina

Nobligan gotas

Av. Int Tomkinson 2054- Buenos Aires- Argentina

Nobligan cápsulas

Santa Rosa 3676- Victoria-Buenos Aires- Argentina

Nobligan 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



4855

Información para el paciente-IPP

16 JUN 2015

Nobligan:

Lea por favor, atentamente esta información sobre el producto antes de tomar **Nobligan**, pues contiene importantes datos sobre el mismo. Si usted desea plantear otras preguntas, consulte con su médico.

ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO:

Solo deberá tomar **Nobligan** tras haberse sometido a un examen médico.

¿Qué efecto tiene Nobligan?

Nobligan es un analgésico opioide utilizado para el dolor moderado a severo.

¿Para qué se usa Nobligan?

Tratamiento del dolor moderado a severo.

¿Cómo se usa Nobligan?

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Forma farmacéutica	Dosis única	Dosis máxima diaria
Nobligan 100 mg solución para inyección.	100 mg cada 4-6 horas (1 ampolla)	400 mg (hasta 4 ampollas)
Nobligan cápsulas	50-100 mg cada 4-6 horas (1-2 cápsulas).	400 mg (hasta 8 cápsulas)
Nobligan gotas	50-100 mg cada 4-6 horas (20-40 gotas)	400 mg (160 gotas)
Nobligan supositorios	100 mg cada 4-6 horas (1 supositorio).	400 mg (4 supositorios)

Niños de 1 a 11 años: Nobligan no es apto para ser administrado a niños menores de 1 año.

Nobligan cápsulas y Nobligan supositorios: No son formas farmacéuticas aptas para administrar a niños menores de 12 años, debido a la alta concentración en estas formulaciones.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



Nobligan gotas

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

1 gota de Nobligan gotas contiene aproximadamente 2,5 mg de clohidrato 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, 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.

¿Qué personas no pueden recibir este medicamento?

- Niños menores de 1 año.
- Personas con hipersensibilidad al Tramadol.
- Pacientes tomando antidepresivos (Inhibidores de la MAO).
- Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos (drogas).
- Mujeres embarazadas y amamantando.

¿Qué reacciones adversas puede provocarme la toma de este medicamento?

Náuseas, mareos (muy frecuentes), alucinaciones/confusión/ansiedad/trastorno del sueño y pesadillas (infrecuente), dolor de cabeza y confusión (frecuente), visión borrosa (infrecuente), palpitaciones, presión baja, aumento de la presión arterial (infrecuente), sensación de falta de aire (infrecuente), vómitos, constipación y sequedad bucal (las 3 frecuentes), sudoración (frecuente), reacciones alérgicas (poco frecuente), debilidad muscular (infrecuente), dolor al orinar, dificultad para orinar (poco frecuentes).

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

4855



¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?

Consulte a su médico en los siguientes casos:

- Si Ud. Está tomando otro medicamento, está embarazada o dando de mamar.
- Si recuerda haber tenido una reacción alérgica a alguno de los componente del medicamento.

¿Qué cuidados debo tener mientras tomo Nobligan?

- No conducir ni manejar maquinaria pesada si le produce somnolencia
- No ingerir otro medicamento sin previamente consultar a su médico
- No ingerir alcohol

SOBREDOSIS

Ante 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, otros centros de Intoxicaciones.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido recetado únicamente para solucionar su actual problema de salud. No lo de a otras personas ni lo utilice frente a otras afecciones a no ser que su médico se lo diga.

No lo recomiende a otras personas.

Es muy importante que tome este medicamento exactamente como se lo ordene su médico a fin de obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de eventos secundarios.

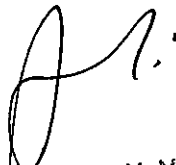
PRESENTACIONES:


Nobligan 100 solución para inyección

Envases con 2, 3, 6, 50, y 100 ampollas de 2 mL. Las dos últimas para uso exclusivo hospitalario

Conservación:

Conservar a temperatura entre 4 y 25° C.


ZULMA M. NOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



Nobligan gotas

Envases con 10, 15, 20 y 30 mL

Conservación:

Conservar a temperatura entre 0° y 25°.

Nobligan cápsulas

Envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 500 y 1000 cápsulas, los dos últimos para uso hospitalario exclusivamente.

Conservación:


Conservar entre 4° y 25° C


MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

