



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3 8 0 6**

BUENOS AIRES, 30 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001672-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NYCOMED S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NOBLIGAN / TRAMADOL CLORHIDRATO forma farmacéutica y concentración: Solución para inyección, 100,00mg / ampolla de 2ml; Gotas, 100,00mg / ml; Cápsulas 50,00mg; Supositorios 100,00mg 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 y 2349/97.

Que a fojas 434 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3806

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 40 para la Especialidad Medicinal denominada NOBLIGAN / TRAMADOL CLORHIDRATO forma farmacéutica y concentración: Solución para inyección, 100,00mg / ampolla de 2ml; Gotas, 100,00mg / ml; Cápsulas 50,00mg; Supositorios 100,00mg propiedad de la firma NYCOMED 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; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3806**

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese
PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-001672-11-2

DISPOSICION N° **3806**

gg

W. Orsingher
Dr. OTTÓ A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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 |
| Macroglicerol 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 |


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



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.

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%.

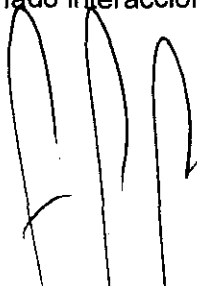
Luego de la administración oral de 100 mg de tramadol en una forma farmacéutica líquida, la concentración máxima en el plasma C_{max} al cabo de 1,2 horas es de 309 ± 90 ng/mL. Tras la administración de la misma dosis en forma sólida, la concentración plasmática máxima C_{max} al cabo de 2 horas es de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

El tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,1\beta} = 203 \pm 40$ 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.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO





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 $t_{1/2\beta}$ 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 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 $t_{1/2\beta}$ (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, 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


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
COORDINADOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



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.

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 | 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 (hasta 160 gotas) |
| Nobligan supositorios | 100 mg cada 4-6 horas (1 supositorio). | 400 mg (hasta 4 supositorios). |

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.

En principio, se debe seleccionar la dosis analgésica 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 (p.ej.: dolor oncológico o dolor postoperatorio intenso).


Niños de 1 a 11 años 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.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO

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.

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.

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
 Dr. JORGE CRUZ CRUZ
 APODERADO



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

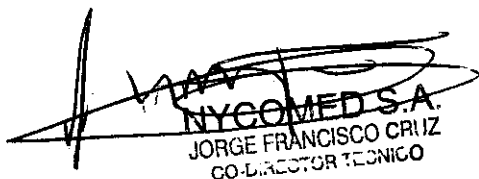
En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal la eliminación de tramadol se prolonga. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

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.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Nobligan 100 solución para inyección


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



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.

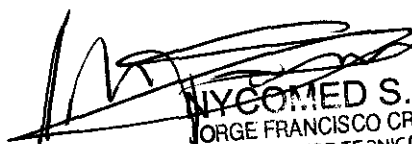
Intoxicación aguda causada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o fármacos psicotrópicos.

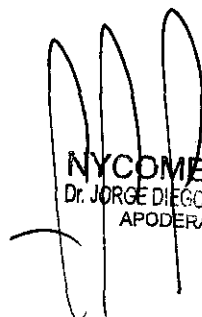
Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (Véase: Interacciones medicamentosas).

Epilepsia no controlada con el tratamiento.

Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



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 máximas recomendadas (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.

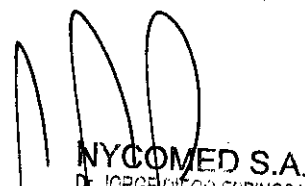
Embarazo

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.

Lactancia


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



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 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 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.

No se aconseja la combinación de tramadol con agonistas/antagonistas (p.ej.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina) debido a que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro se puede reducir en tales circunstancias.

El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo.

En casos aislados se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico relacionado con la administración concomitante de tramadol con otros fármacos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o IMAO.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser p.ej.: confusión, inquietud, pirexia, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea. Cuando se descontinúan los fármacos serotoninérgicos suele observarse una mejoría rápida. El tratamiento dependerá de la naturaleza y la gravedad de los síntomas.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO

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: ($\geq 1/10$); 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 decisorio, trastornos de la percepción)

Puede producirse dependencia al fármaco.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo.

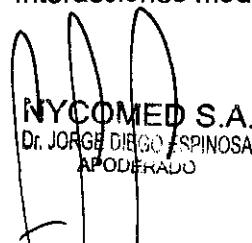
Frecuentes: Cefalea, confusión.

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).


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO

Sin datos: Disfasia

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: Sudoración.

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 (dificultad para orinar, disuria y retención urinaria)

Trastornos generales

Frecuentes: Agotamiento.



NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TECNICO



NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



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)

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 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**


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



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°:

Director Técnico: Silvia G. Peretto – Farmacéutica

Elaborado en:

Nobligan 100 solución para inyección

Monroe 1378 - Buenos Aires - Argentina

Nobligan gotas

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

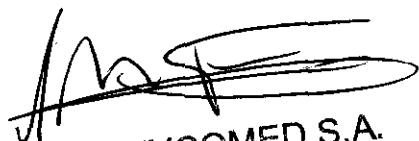
Nobligan cápsulas

Santa Rosa 3676- Victoria- Pcia de Buenos Aires

Nobligan supositorios

NYCOMED S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE ESPINOSA
APODERADO