



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5740

BUENOS AIRES, 01 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011803-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SUPRAGESIC T NF / TRAMADOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg - INYECTABLE 100 mg/2ml, aprobada por Certificado N° 56.527.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

S,



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5740**

Que a fojas 109 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SUPRAGESIC T NF / TRAMADOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg - INYECTABLE 100 mg/2ml, aprobada por Certificado N° 56.527 y Disposición N° 8651/11, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 46.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 8651/11 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 9 y 26 a 32, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5740**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.527 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

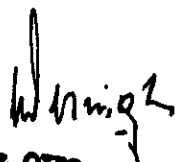
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011803-12-9

DISPOSICIÓN N°

js

5740


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5740**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.527 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SUPRAGESIC T NF / TRAMADOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg - INYECTABLE 100 mg/2ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 8651/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005921-11-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8651-11.-	Prospectos de fs. 2 a 46, corresponde desglosar de fs. 2 a 9 y 26 a 32.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.527 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**01.OCT.2012.**

Expediente N° 1-0047-0000-011803-12-9

DISPOSICIÓN N° **5740**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5740



PROYECTO DE PROSPECTO

SUPRAGESIC T NF TRAMADOL Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA

Cada ampolla contiene:

Clorhidrato de tramadol 100 mg

Acetato de sodio anhidro 5 mg

Agua destilada para inyectables c.s.p. 2 ml

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico de acción central.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

SUPRAGESIC T NF es un analgésico sintético de acción central. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, a partir de los estudios en animales se pueden aceptar dos mecanismos complementarios:

- Unión del fármaco y su metabolito M1 a los receptores opioides
- Inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina

La actividad opioide se debe tanto a la unión del tramadol, de baja afinidad, como a la del metabolito O-desmetilado M1, de alta afinidad, a los receptores opioides mu. En modelos de experimentación animal, M1 es hasta 6 veces más potente que el tramadol en producir analgesia y 200 veces más potente en la unión a los receptores mu.

En varias pruebas en animales, la analgesia producida por el tramadol es sólo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona. La contribución relativa a la analgesia en humanos – tanto del tramadol como de su metabolito – es dependiente de las concentraciones plasmáticas de cada componente.


Se ha observado que, *in vitro*, el tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del tramadol.

Farmacocinética

La actividad analgésica de **SUPRAGESIC T NF** se debe tanto a la acción del tramadol como a la de su metabolito M1. El tramadol se administra como racemato y ambas formas (+) y (-), así como su metabolito M1, se detectan en la circulación.

La administración intravenosa (IV) intermitente de tramadol permite lograr concentraciones séricas analgésicas muy rápidamente y mantenerlas en rango de efectividad durante un promedio de 8 horas; por ejemplo, la concentración mínima efectiva (100 ng/ml) se obtiene a los 2 a 3 minutos de

LABORATORIOS BETA, S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9957 - L. B. - 8 - 5-10-25

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSE
APODERADO N° 19.145

5740



administrar 100 mg por vía IV directa lenta o por infusión IV en 30 minutos. La venoclisis continua (por ejemplo, 0,35 a 5 mg/hora) produce niveles plasmáticos efectivos dependientes de la dosis administrada. Con una mayor variabilidad, por vía IM y subcutánea las concentraciones plasmáticas máximas se observan aproximadamente a los 45 – 60 minutos de la administración.

Luego de la administración IV de 100 mg el volumen de distribución es de aproximadamente 2,7 l/kg (2,6 en hombres y 2,9 en mujeres) y sólo el 20% se une a las proteínas plasmáticas, siendo esta proporción independiente de la concentración hasta 10 mcg/ml. El pasaje a través de la barrera placentaria y a la leche materna es escaso (0,1% de la dosis administrada a la madre).

El tramadol es ampliamente metabolizado por diversas vías, incluyendo CYP2D6 y CYP3A4, así como mediante conjugación, tanto del tramadol como de sus metabolitos. M1 es farmacológicamente activo en modelos animales, y su formación es dependiente de CYP2D6; por lo tanto, está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar la respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de sujetos "metabolizadores pobres" de M1.

El tramadol y sus metabolitos se excretan principalmente por orina, con una vida media plasmática de 6,3 horas para el tramadol y 7,4 horas para M1. Después de dosis múltiples de 50 y 100 mg de tramadol, en el estado estacionario, se ha observado una farmacocinética lineal.

El 30% de la dosis se excreta sin metabolizar, mientras que el 60% lo hace metabolizado. El 10% restante puede seguir cualquiera de las dos vías. No se ha observado evidencia de autoinducción.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis se ajustará según criterio médico al tipo y a la intensidad del dolor, así como a la respuesta clínica de cada paciente, a fin de alcanzar la dosis mínima que proporcione el efecto analgésico deseado. Como posología de orientación se aconseja:

Adultos y jóvenes mayores de 14 años

- 50 – 100 mg 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente)

La forma inyectable puede ser administrada por vía subcutánea, IM, IV directa lenta (1 ampolla diluida, en 2 a 3 minutos), infusión rápida (30 minutos), en venoclisis continua o por infusión a demanda mediante dispositivo *ad hoc* controlado por el paciente.

Dosis de ataque: 100 mg.


Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido. No superar una dosis máxima diaria de 400 mg, salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (por ej.: primeras horas de dolor postoperatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.).

No debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con **SUPRAGESIC T NF**, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y con intervalos breves, con pausas en el tratamiento de ser necesario, para establecer si es preciso proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.


Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal

A partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

LABORATORIOS BETA S.A.


LICHANA DE LA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

5740



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al tramadol, a los opioides o a algún componente de la formulación. Embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): no administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

Epilepsia no controlada con tratamiento. Insuficiencias respiratoria, renal o hepática graves.

Supragesic® T NF no debe ser administrado como tratamiento del síndrome de abstinencia de opioides.

ADVERTENCIAS

Riesgo de convulsiones

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes que estaban recibiendo tramadol en dosis dentro del rango recomendado. Las comunicaciones espontáneas de Fase IV (postcomercialización) indican que el riesgo de sufrir convulsiones aumenta con el uso de dosis por encima del rango recomendado. El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos, tales como ciclobenzaprina, prometazina, etc.
- Opioides
- IMAO
- Neurolépticos
- Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones

El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes epilépticos, aquellos con antecedentes de convulsiones o en pacientes con riesgo conocido de convulsiones (tales como: traumatismo de cráneo, trastornos metabólicos, suspensión de alcohol y otras sustancias psicoactivas, infecciones del sistema nervioso central).

En cuadros de sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Síndrome serotoninérgico

Con el uso de tramadol puede ocurrir un síndrome serotoninérgico particularmente cuando se usan concomitantemente drogas serotoninérgicas como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antidepresivos tricíclicos, IMAOs o triptanos, drogas que alteran el metabolismo de serotonina (incluyendo los IMAO), y drogas que alteran el metabolismo de tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede ocurrir dentro del rango recomendado de dosis y puede ser potencialmente fatal.

El síndrome serotoninérgico puede cursar con alteraciones del estado mental (por ej.: agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ej.: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej.: náuseas, vómitos, diarrea).

Reacciones anafilácticas

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas serias en pacientes que recibían tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis. Otras reacciones comunicadas incluyen: prurito, urticaria,

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

5740



broncospasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoides a la codeína y otros opioides pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

Uso con depresores del sistema nervioso central

El tramadol debería usarse con precaución y en dosis reducidas cuando se administra a pacientes que reciben depresores del sistema nervioso central tales como: alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

PRECAUCIONES

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) sólo se hará si una fehaciente evaluación demuestra que el beneficio supera los riesgos de su administración.

Con respecto a su uso durante la lactancia, debe considerarse que aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

La administración del medicamento puede comprometer la capacidad de reacción ante situaciones de emergencia (conducción de vehículos, manejo de maquinarias), sobre todo si se asocia con fármacos psicotrópicos o con la ingestión de alcohol.

Abuso y dependencia

Puede producir dependencia física y psíquica. En el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides y especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de abuso de fármacos, puede ocurrir dependencia, incluso con aparición de síntomas de abstinencia ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de tramadol puede asociarse a dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico deberá tener precaución al prescribir el fármaco y debe controlar estrictamente la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales signos de dependencia durante su curso.

Depresión respiratoria

SUPRAGESIC T NF debe administrarse cautelosamente a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran dosis elevadas de tramadol conjuntamente con anestésicos, alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (ver **SOBREDOSIFICACION**).

Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo

Los cambios pupilares (miosis) producidos por el tramadol pueden enmascarar la existencia y distorsionar el diagnóstico o la evolución de la patología endocraneana. Asimismo, deberá tenerse en cuenta la eventualidad de reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central al evaluar la alteración del estado mental de estos pacientes si están en tratamiento con tramadol.

Diagnóstico del dolor abdominal

La administración de tramadol en particular, y de los analgésicos en general, puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo, y llevar a un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento.

Insuficiencia renal

La disminución de la función renal determina una menor excreción de tramadol y de su metabolito activo M1. Se recomiendan ajustes en la posología en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

5740



La cantidad de tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis es menor al 7% de la dosis administrada.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con cirrosis hepática avanzada se reduce el metabolismo del tramadol y de M1, lo que determina un aumento del área bajo la curva del tramadol y una vida media de eliminación más prolongada del tramadol y de M1. En pacientes cirróticos se recomienda un ajuste de la posología.

Edad

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se aconseja un ajuste posológico, teniendo en cuenta que se ha observado una concentración sérica ligeramente mayor (208 versus 162 ng/ml), así como una vida media de eliminación más prolongada (7 versus 6 horas).

Aún no ha sido establecida plenamente la seguridad y eficacia del uso de tramadol en niños menores de 14 años.

Interacciones

En caso de administración conjunta con otros fármacos de acción central es posible la aparición de un efecto depresor (cansancio, somnolencia).

El tratamiento conjunto con inhibidores de CYP2D6 (tales como: fluoxetina, norfloxacin, amitriptilina y quinidina), y/o inhibidores de CYP3A4 (tales como: ketoconazol y eritromicina), puede reducir la depuración metabólica de tramadol aumentando el riesgo de eventos adversos serios como convulsiones o síndrome serotoninérgico.

Ha habido reportes de síndrome serotoninérgico con el uso de tramadol junto con SSRIs/SNRIIs o IMAO y bloqueantes α_2 adrenérgicos. Se recomienda precaución cuando se use tramadol conjuntamente con otras drogas que pueden afectar al sistema neurotransmisor serotoninérgico, como SSRIs, IMAOs, triptanos, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo), litio o hipericum. Si el uso concomitante de tramadol junto con una droga que afecta al sistema de neurotransmisión serotoninérgico se justifica clínicamente, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

La combinación de tramadol con otros fármacos agonistas/antagonistas de los receptores opioides (por ej.: nalbufina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad.

La administración concomitante de tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento del metabolismo del tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir el doble de las dosis recomendadas de tramadol.

La isoenzima CYP2D6 metaboliza el tramadol a M1. La quinidina es un inhibidor de esta enzima, por lo que su uso concomitante con tramadol determinará aumento de las concentraciones de tramadol y disminución de las de M1.

Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina.

Embarazo – Parto

El tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencia adecuada sobre la seguridad de su administración durante el embarazo, por lo cual **SUPRAGESIC T NF** no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, el tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.745

5740



El tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto solo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis de tramadol administrada a la madre se excreta por leche materna, por lo que no se recomienda su uso en esta situación. Ante la eventualidad de la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis recomendadas SUPRAGESIC T NF es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico de tramadol se han observado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: mayor del 10%

Mareos, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefaleas, somnolencia o excitación psicomotriz, astenia.

Ocasionales: 1 al 10%

A nivel corporal general: malestar general, sudoración.

Cardiovasculares: vasodilatación.

Sistema nervioso central: ansiedad, confusión, alteraciones de la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

Gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Musculoesqueléticas: hipertonía.

Piel: rash, prurito.

Sentidos: alteraciones visuales.

Urogenitales: síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

Raras: menor del 1%

A nivel corporal general: reacción alérgica, anafilaxia, tendencia suicida, pérdida de peso, lesiones accidentales.

Cardiovasculares: hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

Sistema nervioso central: alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

Respiratorias: disnea.

Piel: síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vesículas.

Sentidos: disgeusia.

Urogenitales: disuria, trastornos menstruales.

Otras experiencias adversas

Durante los ensayos clínicos o en la experiencia postcomercialización (Fase IV), los pacientes medicados con tramadol, infrecuentemente, refirieron una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:


Cardiovasculares: anormalidades en el ECG, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

Sistema nervioso central: migraña, trastornos del habla.

Gastrointestinales: sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.

Anormalidades de laboratorio: aumento de la creatinina, enzimas hepáticas elevadas, disminución de la hemoglobina, proteinuria.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 19.145

5740



Sentidos: cataratas, sordera, acúfenos.

SOBREDOSIFICACION

Se han comunicado casos de sobredosificación con tramadol.

Las consecuencias potencialmente serias de la sobredosificación son la depresión respiratoria y las convulsiones.

En la atención primaria debería tratarse de mantener una adecuada ventilación. El uso de naloxona puede revertir algunos, pero no todos, los síntomas de la sobredosificación con tramadol; carece de efecto sobre las convulsiones, las cuales pueden ser tratadas con diazepam endovenoso. La hemodiálisis no parece ser de gran ayuda dado que solamente puede remover, en un período de 4 horas, el 7% de la dosis total administrada.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "Profesor A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIONES

Envases con 3, 5, 6, 10, 12 y 100 ampollas, el último de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30° C.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA".

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.

Directora técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 56.527 .

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA D. GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 98

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASON
APODERADO N° 19.145

5740



PROYECTO DE PROSPECTO

SUPRAGESIC T NF TRAMADOL Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de tramadol	50 mg
Lactosa	114,5 mg
Celulosa microcristalina	112 mg
Sílice coloidal	0,7 mg
Estearato de magnesio	2,8 mg

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico de acción central.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

SUPRAGESIC T NF es un analgésico sintético de acción central. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, a partir de los estudios en animales se pueden aceptar dos mecanismos complementarios:

- Unión del fármaco y su metabolito M1 a los receptores opioides
- Inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina

La actividad opioide se debe tanto a la unión del tramadol, de baja afinidad, como a la del metabolito O-désmetilado M1, de alta afinidad, a los receptores opioides mu. En modelos de experimentación animal, M1 es hasta 6 veces más potente que el tramadol en producir analgesia y 200 veces más potente en la unión a los receptores mu.

En varias pruebas en animales, la analgesia producida por tramadol es sólo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona. La contribución relativa a la analgesia en humanos, tanto del tramadol como de su metabolito, es dependiente de las concentraciones plasmáticas de cada componente.

Se ha observado que, *in vitro*, el tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del tramadol.

Farmacocinética

La actividad analgésica de **SUPRAGESIC T NF** se debe tanto a la acción del tramadol como a la de su metabolito M1. El tramadol se administra como racemato y ambas formas (+) y (-), así como su metabolito M1, se detectan en la circulación.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

El tramadol es bien absorbido por vía oral y presenta una biodisponibilidad entre 70 – 90%, administrado en dosis única de 50 ó 100 mg. El tiempo en que se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas es de aproximadamente 1 – 2 horas, observándose mayor velocidad de absorción para la forma oral líquida: con 100 mg por boca se obtienen concentraciones mínimas efectivas a los 20 minutos aproximadamente.

Con la administración oral repetida cada 6 horas, el estado de equilibrio en las concentraciones plasmáticas se obtiene rápidamente (dentro de las 48 horas) y la biodisponibilidad aumenta, superando el 90%.

Luego de la administración IV de 100 mg, el volumen de distribución es de aproximadamente 2,7 l/kg (2,6 en hombres y 2,9 en mujeres), y sólo el 20% se une a las proteínas plasmáticas, siendo esta proporción independiente de la concentración hasta 10 mcg/ml. El pasaje a través de la barrera placentaria y a la leche materna es escaso (0,1% de la dosis administrada a la madre).

El tramadol es ampliamente metabolizado por diversas vías, incluyendo CYP2D6 y CYP3A4, así como mediante conjugación, tanto de tramadol como de sus metabolitos. M1 es farmacológicamente activo en modelos animales y su formación es dependiente de CYP2D6; por lo tanto, está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar la respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de sujetos “metabolizadores pobres” de M1.

El tramadol y sus metabolitos se excretan principalmente por orina, con una vida media plasmática de 6,3 horas para tramadol y 7,4 horas para M1. Después de dosis múltiples de 50 y 100 mg de tramadol, en el estado estacionario, se ha observado una farmacocinética lineal.

El 30% de la dosis se excreta sin metabolizar, mientras que el 60% lo hace metabolizado. El 10% restante puede seguir cualquiera de las dos vías. No se ha observado evidencia de autoinducción.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis se ajustará según criterio médico al tipo y a la intensidad del dolor, así como a la respuesta clínica de cada paciente, a fin de alcanzar la dosis mínima que proporcione el efecto analgésico deseado. Como posología de orientación se aconseja:

Adultos y jóvenes mayores de 14 años

•50 – 100 mg 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente)

Ingerir los comprimidos con un poco de líquido (agua, jugos); no es necesario tener en cuenta las comidas.

Dosis de ataque: 100 mg.

Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido. No superar una dosis máxima diaria de 400 mg, salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (por ej.: primeras horas de dolor postoperatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.).

No debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con **SUPRAGESIC T NF**, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y con intervalos breves, con pausas en el tratamiento de ser necesario, para establecer si es preciso proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal

A partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del

LABORATORIOS BETA S.A.

LIDIANA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 Mat. N° 8969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19.145

5740



tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al tramadol, a los opioides o a algún componente de la formulación. Embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): no administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

Epilepsia no controlada con tratamiento. Insuficiencias respiratoria, renal o hepática graves.

SUPRAGESIC T NF no debe ser administrado como tratamiento del síndrome de abstinencia de opioides.

ADVERTENCIAS

Riesgo de convulsiones

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes que estaban recibiendo tramadol en dosis dentro del rango recomendado. Las comunicaciones espontáneas de Fase IV (postcomercialización) indican que el riesgo de sufrir convulsiones aumenta con el uso de dosis por encima del rango recomendado. El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos, tales como ciclobenzaprina, prometazina, etc.
- Opioides
- IMAO
- Neurolépticos
- Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones

El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes epilépticos, aquellos con antecedentes de convulsiones o en pacientes con riesgo conocido de convulsiones (tales como: traumatismo de cráneo, trastornos metabólicos, suspensión de alcohol y otras sustancias psicoactivas, infecciones del sistema nervioso central).


En cuadros de sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Síndrome serotoninérgico

Con el uso de tramadol puede ocurrir un síndrome serotoninérgico, particularmente cuando se usan concomitantemente drogas serotoninérgicas como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antidepresivos tricíclicos, IMAOs o triptanos, drogas que alteran el metabolismo de serotonina (incluyendo los IMAO) y drogas que alteran el metabolismo del tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede ocurrir dentro del rango recomendado de dosis y puede potencialmente ser fatal.

El síndrome serotoninérgico cursa con alteraciones del estado mental (por ej.: agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ej.: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ej.: náuseas, vómitos, diarrea).

LABORATORIOS BETA S.A.


LILLIANA BELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.146

5740



Reacciones anafiláticas

Se han comunicado casos de reacciones anafiláticas serias en pacientes que recibían tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis. Otras reacciones comunicadas incluyen: prurito, urticaria, broncospasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoides a la codeína y otros opioides pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

Uso con depresores del sistema nervioso central

El tramadol debería usarse con precaución y en dosis reducidas cuando se administra a pacientes que reciben depresores del sistema nervioso central tales como: alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

PRECAUCIONES

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) sólo se hará si una fehaciente evaluación demuestra que el beneficio supera los riesgos de su administración.

Con respecto a su uso durante la lactancia, debe considerarse que aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

La administración del medicamento puede comprometer la capacidad de reacción ante situaciones de emergencia (conducción de vehículos, manejo de maquinarias), sobre todo si se asocia con fármacos psicotrópicos o con la ingestión de alcohol.

Abuso y dependencia

Puede producir dependencia física y psíquica. En el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, y especialmente en pacientes predisuestos o con antecedentes de abuso de fármacos, puede ocurrir dependencia, incluso con aparición de síntomas de abstinencia ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de tramadol puede asociarse a dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico deberá tener precaución al prescribir el fármaco y debe controlar estrictamente la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales signos de dependencia durante su curso.

Depresión respiratoria

SUPRAGESIC T NF debe administrarse cautelosamente a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran dosis elevadas de tramadol conjuntamente con anestésicos, alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (ver **SOBREDOSIFICACION**).

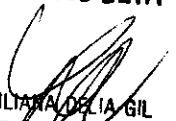
Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo

Los cambios pupilares (miosis) producidos por tramadol pueden enmascarar la existencia y distorsionar el diagnóstico o la evolución de la patología endocraneana. Asimismo, deberá tenerse en cuenta la eventualidad de reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central al evaluar la alteración del estado mental de estos pacientes si están en tratamiento con tramadol.

Diagnóstico del dolor abdominal

La administración de tramadol en particular, y de los analgésicos en general, puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo y llevar a un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9939 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

2

5740



Insuficiencia renal

La disminución de la función renal determina una menor excreción de tramadol y de su metabolito activo M1. Se recomiendan ajustes en la posología en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min.

La cantidad de tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis es menor al 7% de la dosis administrada.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con cirrosis hepática avanzada se reduce el metabolismo del tramadol y de M1, lo que determina un aumento del área bajo la curva del tramadol y una vida media de eliminación más prolongada del tramadol y de M1. En pacientes cirróticos se recomienda un ajuste de la posología.

Edad

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se aconseja un ajuste posológico, teniendo en cuenta que se ha observado una concentración sérica ligeramente mayor (208 versus 162 ng/ml), así como una vida media de eliminación más prolongada (7 versus 6 horas).

Aún no ha sido establecida plenamente la seguridad y eficacia del uso de tramadol en niños menores de 14 años.

Interacciones

En caso de administración conjunta con otros fármacos de acción central es posible la aparición de un efecto depresor (cansancio, somnolencia).

El tratamiento conjunto con inhibidores de CYP2D6 (tales como: fluoxetina, norfloxacin, amitriptilina y quinidina), y/o inhibidores de CYP3A4 (tales como: ketoconazol y eritromicina), puede reducir la depuración metabólica del tramadol aumentando el riesgo de eventos adversos serios como convulsiones o síndrome serotoninérgico.

Ha habido reportes de síndrome serotoninérgico con el uso de tramadol junto con SSRI/SNRI o IMAO y bloqueantes α_2 adrenérgicos. Se recomienda precaución cuando se use tramadol conjuntamente con otras drogas que pueden afectar al sistema neurotransmisor serotoninérgico, como SSRI, IMAOs, triptanos, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo), litio o hipericum. Si el uso concomitante de tramadol junto con una droga que afecta al sistema de neurotransmisión serotoninérgico se justifica clínicamente, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

La combinación de tramadol con otros fármacos agonistas/antagonistas de los receptores opioides (por ej.: nalbufina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad.

La administración concomitante de tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento del metabolismo del tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir el doble de las dosis recomendadas de tramadol.

La isoenzima CYP2D6 metaboliza el tramadol a M1. La quinidina es un inhibidor de esta enzima, por lo que su uso concomitante con tramadol determinará aumento de las concentraciones de tramadol y disminución de las de M1.

Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Embarazo – Parto

El tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencia adecuada sobre la seguridad de su administración durante el embarazo, por lo cual **SUPRAGESIC T NF** no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, el tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Aproximadamente 0,1% de la dosis de tramadol administrada a la madre se excreta por leche materna, por lo que no se recomienda su uso en esta situación. Ante la eventualidad de la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis recomendadas **SUPRAGESIC T NF** es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico de tramadol se han observado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: mayor del 10%

Mareos, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefaleas, somnolencia o excitación psicomotriz, astenia.

Ocasionales: 1 al 10%

A nivel corporal general: malestar general, sudoración.

Cardiovasculares: vasodilatación.

Sistema nervioso central: ansiedad, confusión, alteraciones de la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

Gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Musculoesqueléticas: hipertonia.

Piel: rash, prurito.

Sentidos: alteraciones visuales.

Urogenitales: síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

Raras: menor del 1%

A nivel corporal general: reacción alérgica, anafilaxia, tendencia suicida, pérdida de peso, lesiones accidentales.

Cardiovasculares: hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

Sistema nervioso central: alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

Respiratorias: disnea.

Piel: síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vesículas.

Sentidos: disgeusia.

Urogenitales: disuria, trastornos menstruales.

Otras experiencias adversas

Durante los ensayos clínicos o en la experiencia postcomercialización (Fase IV), los pacientes medicados con tramadol, infrecuentemente, refirieron una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELA OIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.745

5740



Cardiovasculares: anormalidades en el ECG, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

Sistema nervioso central: migraña, trastornos del habla.

Gastrointestinales: sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.

Anormalidades de laboratorio: aumento de la creatinina, enzimas hepáticas elevadas, disminución de la hemoglobina, proteinuria.

Sentidos: cataratas, sordera, acúfenos.

SOBREDOSIFICACION

Se han comunicado casos de sobredosificación con tramadol.

Las consecuencias potencialmente serias de la sobredosificación son la depresión respiratoria y las convulsiones.

En la atención primaria debería tratarse de mantener una adecuada ventilación. El uso de naloxona puede revertir algunos, pero no todos, los síntomas de la sobredosificación con tramadol; carece de efecto sobre las convulsiones, las cuales pueden ser tratadas con diazepam endovenoso. La hemodiálisis no parece ser de gran ayuda dado que solamente puede remover, en un período de 4 horas, el 7% de la dosis total administrada.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "Profesor A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIONES

Envases con 10, 15, 20, 30, 40, 45, 60 y 90 comprimidos, el último de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA".

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.

Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

5740



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°: 56.527.

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145