

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Tramal® (Tramadol)
Forma farmacéutica:	Gotas orales
Fortaleza:	100 mg/ mL
Presentación:	Estuche por un frasco gotero de vidrio ámbar con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	Grunenthal Ecuatoriana, C., LTDA., Ecuador.
Fabricante, país:	Tecnandina S.A., Ecuador.
Número de Registro Sanitario:	0593
Fecha de Inscripción:	13 de marzo de 1997

Composición:

Cada mL contiene:

Clorhidrato de Tramadol	100,000 mg
Glicerina 85%	150,0 mg
Propilenglicol	150,0 mg
Sacarosa	200,0 mg

Plazo de validez: 36 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

Tramal® está contraindicado:

En la hipersensibilidad a tramadol o cualquiera de sus excipientes.

En la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.

En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas.

En pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento.

Para el uso como tratamiento del retiro narcótico.

Precauciones:

Pacientes con reacciones incrementadas frente a opioides. Pacientes con antecedentes de estados convulsivos. Los pacientes con antecedentes de estados convulsivos deberían ser vigilados de cerca durante el tratamiento y ser tratados en casos de estricta necesidad. Pacientes con conocida dependencia a los opioides, desordenes de la función respiratoria o del centro respiratorio y presión intracraneal incrementada. Pacientes con hipersensibilidad a otros analgésicos de acción central.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de

origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria (ver sección 9) o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, el medicamento debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opiáceos. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia por morfina.

Las tabletas de liberación prolongada Tramal Long® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Las gotas orales de Tramal® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vértigos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muy raras: $< 1 / 10\ 000$

No Conocida: no se puede calcular con base en los datos disponibles

Alteraciones cardiovasculares:

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

Raras: bradicardia y aumento de presión arterial (investigación)

Alteraciones vasculares:

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

Metabolismo y alteraciones alimenticias:

Raras: cambios en el apetito

Alteraciones respiratorias:

Raras: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas son considerablemente excedidas (ver sección 13) y otro depresor del sistema nervioso central es administrado concomitantemente, puede ocurrir depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se estableció ninguna relación causal.

Alteraciones del sistema nervioso:

Muy común: vértigos

Común: cefalea, somnolencia

Raras: parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

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

No conocida: trastornos del habla

Alteraciones psiquiátricas:

Raras: (<0,1%): alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse diversas reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estas incluyen alteraciones de humor (en general provoca euforia, a veces disforia), de la actividad (en general está disminuida, a veces aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (ej. toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia.

Síntomas de reprivación, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos pueden presentarse: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, personalización, desrealización, paranoia).

Alteraciones de la visión:

Raras: visión borrosa

No conocida: midriasis

Alteraciones gastrointestinales:

Muy común: náusea

Común: estreñimiento, sequedad bucal, vómito

Poco común: arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez), diarrea

Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo:

Común: sudoración

Poco común: reacciones dermatológicas (Ej. prurito, rash, urticaria).

Alteraciones músculo-esqueléticas:

Raras: debilidad motora

Alteraciones del hígado y sistema biliar:

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

Alteraciones renales y urinarias:

Raras: perturbaciones de la micción (dificultad en la micción, disuria y retención urinaria)

Alteraciones del sistema inmune

Raras: reacciones alérgicas (Ej. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia

Alteraciones generales:

Común: fatiga

Posología y método de administración:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la respuesta individual de cada paciente. A menos que se prescriba lo contrario, el producto debe administrarse de la siguiente manera:

Vía de administración: Oral.

Método de administración: La solución oral en gotas debe tomarse con un poco de líquido o en azúcar, con o sin alimentos.

Duración de la administración: Tramadol no debe ser administrado en ningún caso 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 Tramadol, deberá llevarse a cabo una monitorización cuidadosa y regular (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y la duración del mismo.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

50-100 mg de Tramal® cada 4-6 horas. No debe exceder la dosis diaria máxima de 400 mg, excepto en circunstancias clínicas especiales.

Niños mayores de 1 año (menores de 12 años)

Dosis única: 1-2 mg/kg de peso corporal. No debe exceder la dosis diaria máxima de 8 mg/kg de peso o 400mg de tramadol, la que sea menor, no debe ser excedida.

Pacientes geriátricos

Un ajuste de dosis usualmente no es necesario en pacientes ancianos (hasta los 75 años) sin manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática o renal. En pacientes ancianos (sobre los 75 años) la eliminación de tramadol puede estar prolongada. Por lo tanto, si necesario, el intervalo de dosis puede ser extendido de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Insuficiencia renal / diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol esta retardada. En estos pacientes una prolongación del intervalo de dosis debe ser cuidadosamente considerada de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando inhibidores de la MAO se han administrado en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramal® o Tramal Long®.

La administración simultánea de tramadol con sustancias depresoras centrales, incluyendo alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central. Por lo tanto, el producto debe ser administrado con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, ya que la administración simultánea con fármacos depresores del sistema nervioso central puede llevar a una exacerbación de la depresión respiratoria.

Hasta ahora los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

No es aconsejable combinar la administración de tramadol con una mezcla de agonistas/antagonistas (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro como tramadol puede ser reducido en tales circunstancias.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de antidepresivos tricíclicos, de antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

En casos aislados se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico en una conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o con inhibidores de la MAO. Los síntomas del síndrome serotoninérgico son entre otros confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonía y diarrea. La retirada del agente serotoninérgico produce una rápida mejora. El tratamiento médico del síndrome serotoninérgico dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento del INR (relación normalizada internacional) con sangrados mayores y equimosis en algunos pacientes.

Otros principios activos conocidos por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción.

En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT₃ ondansetron aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencias adecuadas acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, Tramadol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el trabajo de parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia neonatal.

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0.1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Incluso si se toma de acuerdo a las instrucciones, tramadol puede originar efectos tales como somnolencia y mareos y, por lo tanto, afectar las reacciones de conductores y operadores de maquinaria. Esto aplica particularmente en conjunto con otras sustancias psicotrópicas, sobre todo alcohol.

Sobredosis:

Síntomas

En principio es de esperar en las intoxicaciones con tramadol un cuadro sintomatológico similar al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, perturbación del conocimiento hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

Tratamiento

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentos con animales, naloxona no ha demostrado tener efecto en las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa. En el caso de una intoxicación

con medicamentos orales, una descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico sólo se recomienda dentro de 2 horas después de la toma de tramadol. La descontaminación gastrointestinal en un momento más tarde puede ser útil en el caso de una intoxicación con cantidades excepcionalmente grandes o formulaciones de liberación prolongada. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con Tramal® o Tramal Long® exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo fármaco terapéutico: otros opioides; código ATC: N02 AX02. Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina. Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, amplios rangos de dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. La motilidad gastrointestinal también se afecta menos. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (una décima parte) - 1/6 (una sexta parte) de la de morfina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Tras la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y en forma completa: la concentración sérica media máxima (C_{max}) se alcanza después de 45 minutos y la biodisponibilidad es de casi el 100%. En seres humanos, alrededor de 90% de tramadol es absorbido después de la administración oral. La concentración plasmática máxima se alcanza 2 horas después de la administración de las Tramal® cápsulas. Tras administrar tabletas de liberación prolongada Tramal long® 100 mg, la concentración plasmática máxima C_{max} = 141 ± 40 ng/ml se alcanza después de 4.9 h. La farmacocinética de la solución oral Tramal® gotas 100mg/mL no se distingue significativamente de aquella de las cápsulas, con respecto al grado de biodisponibilidad según es medida por AUC. El tiempo para alcanzar C_{max} fue 1 hora para la solución oral Tramal® gotas.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 20%. Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálicas y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0.1% y 0.02% respectivamente de la dosis administrada). La inhibición de uno de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Hasta el momento no se han comunicado interacciones clínicas relevantes. Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La vida media de eliminación $t_{1/2,\beta}$ es de aproximadamente 6 horas, independientemente del modo de administración. En pacientes mayores de 75 años de edad, puede estar prolongada por un factor de alrededor de 1.4. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es 13.3 ± 4.9 horas (tramadol) y 18.5 ± 9.4 horas (O-desmetiltramadol). En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5mL/min) los valores fueron 11 ± 3.2 horas y 16.9 ± 3 horas. La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100-300 mg/mL.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Consérvese a una temperatura no mayor a 30°C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2014.