CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Trama Klosidol ® 100 (clorhidrato de tramadol)
Forma farmacéutica:	Solución oral
Fortaleza:	100,00 mg/mL
Presentación:	Estuche por frasco gotero de vidrio ámbar con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ, S.A., LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENO AIRES, ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-07-048-N02
Fecha de Inscripción:	15 de marzo de 2007

Composición:

Cada mL contiene:

Clorhidrato de tramadol	100,0 mg
Propilenglicol	150,00 mg
Aceite de castor	2,50 mg
Glicerina	150,00 mg
Sacarina sódica	5,00 mg

Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Tramadol, a los opioides a algún componente de la formulación. Embarazo y período de lactancia.

Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central u otros fármacos activos a nivel del SNC.

Dependencia de opioides.

No administrar en forma conjunta con alcohol u otros depresores del SNC.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):

No administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

Insuficiencias respiratorias, renal o hepática, graves.

TRAMA KLOSIDOL 100 no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

Contiene sacarosa, no administrar en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción a la glucosa o galactosa o deficiencia de sacarasa isomaltasa.

Precauciones:

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) 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, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de Tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico decidirá en estos casos con cautela la prescripción del fármaco, la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales intervalos durante su curso.

Depresión respiratoria:

TRAMA KLOSIDOL 100 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 SNC, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (Ver Sobredosificación).

Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo:

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

Diagnóstico del dolor abdominal:

La administración de Tramadol puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo.

Insuficiencia renal:

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

La cantidad de Tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis, es menor del 7% de la dosis administrada.

Pacientes en hemodiálisis: debido a su gran volúmen de distribución, el tramadol es eliminado muy lentamente del suero por hemodiálisis. Es por eso que, por regla general, no es necesaria una nueva administración, para la conservación de la analgesia, en pacientes dializados.

Insuficiencia hepática:

En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se reduce el metabolismo del Tramadol y de M1, lo que determina un aumento en el área bajo la curva para el Tramadol, y una vida media de eliminación más prolongada para el Tramadol y el 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 vs. 162 ng/ml) así como una vida media de eliminación más prolongada (7 vs. 6 horas).

Uso Pediátrico:

Aún no han sido establecidas plenamente la seguridad y eficacia del uso de Tramadol en niños menores de 14 años.

Evitar conducir o manejar maquinarias peligrosas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Inhibidores de la MAO.

Neurolépticos.

Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes epilépticos, aquellos con historia de convulsiones, o en pacientes con riesgo reconocido para 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.

Reacciones anafilácticas

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas serias en pacientes recibiendo Tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis. Otras reacciones comunicadas incluyen: prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoideas a la codeína y otros opioides, pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

Uso con depresores del SNC

Tramadol debería utilizarse con precaución y en dosis reducidas cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

Contiene propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol.

Contiene glicerol, puede causar alteraciones digestivas, diarreas y dolor de cabeza.

Contiene aceite de castor polioxilado, puede producir reacciones alérgicas severas.

Efectos indeseables:

A las dosis recomendadas TRAMA KLOSIDOL 100 es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico de Tramadol se han observado las siguientes:

Frecuentes: Mayor del 10 %.

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

Ocasionales: 1 al 10 %.

A nivel corporal: Malestar general, sudoración.

Cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema nervioso central: Ansiedad, confusión, alteraciones en la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

Gastrointestinal: Dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Musculoesquelético: Hipertonía.

Piel: Rash, prurito.

Sentidos: Alteraciones visuales.

Urogenital: Síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

Raras: Menor del 1%

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

Cardiovascular: Hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

Sistema Nervioso Central: Alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

Respiratorios: 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 poscomercialización (Fase IV), los pacientes medicados Tramadol, infrecuentemente, refirieron una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:

Cardiovascular: ECG anormal, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

Sistema Nervioso Central: Migraña, trastornos en el habla.

Gastrointestinales: Sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.

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

Sentidos: Cataratas, sordera, tinnitus.

Piel: Prurito.

Posología y método de administración:

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:

14 – 28 gotas (50 - 100 mg) 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente).

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

Dosis de ataque*:* 28 gotas (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 112 gotas (400 mg), salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor posoperatorio 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 recomendable un tratamiento prolongado con Trama Klosidol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en intervalos breves, con pausas en el tratamiento de ser necesario, para establecer si se requiere seguir 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.

Modo de Administración - IMPORTANTE

Dosificar colocando el frasco en forma vertical.

No dosificar directamente en la boca.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

El tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP2D6 tales como fluoxetina, norfloxacina, amitriptilina y quinidina, puede determinar aumentos en la concentración de Tramadol y disminución en las concentraciones de M1. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

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

La administración concomitante de Tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento en el metabolismo de Tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir un aumento al 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 en las concentraciones de Tramadol y disminuirán las de M1.

Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina, ya que se observó en ciertos pacientes una disminución del tiempo de Quick y la aparición de equimosis.

Fármacos conocidos por inhibir CYP3A4, tales como el ketaconazol y la eritromicina, podrían inhibir el metabolismo del tramadol y posiblemente el del metabolito activo. La importancia clínica de tal interacción no ha sido aún estudiada.

El Tramadol puede provocar convulsiones y aumentar el potencial epileptógeno de inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros fármacos que disminuyen el umbral epileptógeno.

No se debe asociar Tramadol con IMAO

Se han reportado casos aíslados de síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizaban Tramadol en asociación con fármacos serotoninérgicos, como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El síndrome serotoninérgico se manifiesta por signos de confusión, agitación, fiebre, sudor, ataxia, hiperreflexia, mioclonías y diarrea. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos permite, generalmente, obtener la mejoría del cuadro. El tratamiento farmacológico depende de la naturaleza y la severidad de los síntomas.

Los estudios farmacocinéticos realizados hasta la fecha con la administración concomitante o anterior de cimetidina no demostraron interacciones clinicamente significativas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de una evidencia adecuada acerca de la seguridad de su administración durante el embarazo humano, por lo cual TRAMA KLOSIDOL 100 no debe ser usado en mujeres embarazadas.

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

Tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto, excepto en el primer trimestre, donde está formalmente contraindicado.

Lactancia:

Aproximadamente 0,1 % de la dosis de Tramadol administrada a la madre se excreta por la 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.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir vehículos o utilizar maquinarias), especialmente al inicio del tratamiento. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinarias si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman TRAMA KLOSIDOL 100, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Sobredosis:

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 adecuada ventilación. El uso de la 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.

El efecto del Tramadol es antagonizado parcialmente por la naloxona.

Propiedades farmacodinámicas:

TRAMA KLOSIDOL 100 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 e inhibición de la recaptación de noradrenalina y de 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 μ. 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 μ.

La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona, en varias pruebas en animales. 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 recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del Tramadol.

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

La actividad analgésica del TRAMA KLOSIDOL 100 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. 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 los picos de concentración plasmática es de aproximadamente 1 - 2 horas, observándose mayor velocidad de absorción para la forma oral líquida: con 100 mg *per os* 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%.

Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,7 l/kg (2,6 para los hombres y 2,9 para las mujeres, después de la administración endovenosa de 100 mg) y solamente el 20% se une a proteínas plasmáticas, siendo esta proporción independiente de la concentración hasta 10 μg/ml. Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna en escasa proporción (0,1% de la dosis administrada a la madre).

El Tramadol es extensamente metabolizado por diversas vías metabólicas, incluyendo el CYP2D6 y el CYP3A4 así como también mediante conjugación tanto del Tramadol como de sus metabolitos. El M1 es farmacológicamente activo en los modelos de experimentación animal. Su formación es dependiente del CYP2D6 y por lo tanto está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar su respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de "metabolizadores pobres" del M1.

El Tramadol y sus metabolitos se excretan primariamente 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.

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

Ver Posología**.**

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2017.