

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Trama Klosidol ® 100 (Clorhidrato de tramadol)
Forma farmacéutica:	Inyección IM, IV, SC o infusión IV
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 5 ampolletas de vidrio incoloro con 2 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ, S.A., LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-07-063-N02
Fecha de Inscripción:	21 de marzo de 2007
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg
Acetato de sodio	
Agua para inyección c.s.p.	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Tramadol, a los opioides o 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 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. TRAMA KLOSIDOL 100 no debe ser utilizada como tratamiento del síndrome de abstinencia.

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, 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 Sobredosis).

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 volumen 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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Riesgo de convulsiones

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes recibiendo Tramadol, en dosis dentro del rango recomendado. Las comunicaciones espontáneas de Fase IV (poscomercialización) 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.

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

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

La forma inyectable puede ser administrada por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa

directa lenta (1 ampolla diluida, en 2-3 minutos), infusión rápida (30 min), en venoclisis continua o por infusión a demanda mediante dispositivo *ad hoc* controlado por el paciente.

Dosis de ataque: 1 ampolla (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 4 ampollas (400 mg), salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor posoperatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.).

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.

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 Trama Klosidol 100, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en intervalos breves, con pausas en el tratamiento, de ser necesario para establecer si se requiere proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Tramadol Inyectable, solución inyectable 100 mg/2 ml, es compatible con las siguientes infusiones administradas en frascos de plástico, mezclándolo inmediatamente antes de su uso: cloruro sódico al 0,9%, cloruro sódico al 0,18% y glucosa al 4%, solución de Hartmann, glucosa al 5%, Haemaccel.

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, norfloxacin, 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. nalbupina, 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 disminución en 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 ketoconazol 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 aislados 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 clínicamente significativas.

Incompatibilidades: La solución inyectable de TRAMA KLOSIDOL 100 presenta incompatibilidades físico-químicas con las siguientes soluciones inyectables: Diazepam, Diclofenac, Flunitrazepam, Glicerol trinitrato, Indometacina, Midazolam, Fenilbutazona.

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, Tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tiene relevancia clínica.

Tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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 una 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 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.

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.

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; p. ej.: la concentración mínima efectiva (100 ng/ml) se obtiene a los 2-3 minutos de administrar 100 mg por vía IV directa lenta o por infusión IV en 30 minutos. La venoclisis continua (p. ej. 0,35-5 mg/hora) produce niveles plasmáticos efectivos dependientes de la dosis administrada. Con una mayor variabilidad, por vía intramuscular y subcutánea los picos plasmáticos se observan aproximadamente a los 45-60 minutos de la administración.

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 μ g/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:

No procede.

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