

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 CIA., LTDA., Quito, Ecuador.
Fabricante, país:	TECNANDINA S.A., Quito, Ecuador.
Número de Registro Sanitario:	0593
Fecha de Inscripción:	13 de marzo de 1997
Composición:	
Cada mL (40 gotas) contiene:	
Clorhidrato tramadol	100,000 mg
Glicerina 858 %	150,000 mg
Propilenglicol	150,000 mg
Sacarosa	200,000 mg
	0
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 la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6. 1,

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 de narcóticos.

Precauciones:

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 o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo 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 otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Tramadol tiene un bajo potencial de dependencia. 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 sustancias, 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 opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

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 sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

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

Muy raras: $< 1 / 10\ 000$

Desconocidas: no se puede calcular con base en los datos disponibles

Alteraciones cardíacas:

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

Raras: bradicardia

Investigaciones

Raras: aumento de presión arterial

Alteraciones vasculares:

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

Raras: bradicardia

Trastornos nutricionales y metabólicos

Raras: cambios de apetito

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Raras: depresión respiratoria, disnea

Si se sobrepasan las dosis recomendadas de manera considerable y otras sustancias con acción depresora central se administran concomitantemente (consulte la sección 4.5), es posible que ocurra una depresión respiratoria.

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

Alteraciones del sistema nervioso:

Muy frecuentes: vértigos

Frecuentes: cefalea, somnolencia

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

Las convulsiones ocurrieron mayormente tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo.

Posología y método de administración:

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de clorhidrato de tramadol, excepto en circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba lo contrario, TRAMAL debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

50 - 100 mg de clorhidrato de tramadol cada 4-6 horas.

Población pediátrica de más de 1 año de edad:

Dosis única: 1-2 mg/ kg de peso corporal

No deben sobrepasarse dosis diarias de 8 mg de clorhidrato de tramadol por kg de peso corporal ó 400 mg de clorhidrato de tramadol, lo que sea más bajo.

Guía para la dosificación en relación con el peso corporal en niños mayores a 1 año de edad:

Edad aproximada	Peso corporal	Número de gotas para dosis única (1-2 mg/kg)
1 año	10 kg	4 - 8
3 años	15 kg	6 - 12
6 años	20 kg	8 - 16
9 años	30 kg	12 - 24
11 años	45 kg	18 - 36

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75

Años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se retrasa la eliminación de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

Vía de administración

TRAMAL gotas orales, solución debe tomarse con un poco de líquido o azúcar, con o sin alimentos.

Los contenidos de clorhidrato de tramadol en gotas individuales:

Número de gotas	Clorhidrato de tramadol
1 gota	2.5 mg
5 gotas	12.5 mg
10 gotas	25 mg
15 gotas	37.5 mg
20 gotas	50 mg
25 gotas	62.5 mg
30 gotas	75 mg
35 gotas	87.5 mg
40 gotas	100 mg

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 un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento, si es necesario) para determinar si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

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 se administran inhibidores de la MAO 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.

La administración simultánea de tramadol con medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

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.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocanabinol) para causar convulsiones.

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. Es probable o el síndrome serotoninérgico cuando se observa una de las siguientes condiciones:

Clonus espontáneo

Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,

Temblor e hiperreflexia

Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus inducible u ocular.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento 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 de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como quetoconazol y eritromicina, podrían 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 ondansetrón, antagonista del receptor 5-HT₃, aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

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

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

Lactancia

Durante el período de la lactancia, aproximadamente 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 consiguiente, afectar las reacciones de conductores y operadores de maquinaria. Esto aplica particularmente en conjunto con otras sustancias psicotrópicas, sobre todo el alcohol.

Sobredosis:

Síntomas

En principio, en las intoxicaciones con tramadol se puede esperar un cuadro sintomatológico similar al de otros analgésicos de acción 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 la naloxona como antídoto. 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 lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con TRAMAL mediante hemodiálisis o hemofiltración únicamente no es adecuado para la desintoxicación.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: N02AX02

Grupo farmacoterapéutico: Otros opioides.

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 un aumento de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición a la morfina, en una amplia gama, las dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio, y la motilidad gastrointestinal es afectada en menor medida. 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 (cápsulas TRAMAL). La vida media de absorción es 0.38 ± 0.18 h.

Una comparación de las áreas por debajo de las curvas de concentración sérica de tramadol (AUC) después de la administración oral e i.v. muestra una biodisponibilidad de $68 \pm 13\%$ para las cápsulas TRAMAL. En comparación con otros analgésicos opioides, la

biodisponibilidad absoluta de las cápsulas TRAMAL es extremadamente elevada.

La concentración plasmática máxima se alcanza 2 horas después de la administración de las cápsulas TRAMAL. Tras administrar tabletas de liberación prolongada TRAMAL de 100 mg, la concentración plasmática máxima $C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml se alcanza después de 4.9 h; tras administrar tabletas de liberación prolongada TRAMAL de 200 mg, $C_{\max} = 260 \pm 62$ ng/ml se alcanza después de 4.8 h.

La farmacocinética de tabletas y gotas orales en solución TRAMAL no se distingue significativamente de aquella de las cápsulas TRAMAL con respecto al grado de biodisponibilidad según es medida por AUC. Hubo una diferencia de 10% en $C_{\max}$ entre las cápsulas TRAMAL y las tabletas TRAMAL. El tiempo para alcanzar $C_{\max}$ fue 1 hora para las gotas orales TRAMAL, 1.5 horas para tabletas TRAMAL y 2.2 horas para cápsulas TRAMAL lo que demuestra la rápida absorción de las formas líquidas orales.

La biodisponibilidad absoluta de supositorios TRAMAL es $78 \pm 10\%$.

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 hematoencefálica 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 o 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 la vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. La vida media de eliminación $t_{1/2,\beta}$ es de aproximadamente 6 h, independientemente de la vía de administración. En paciente mayores a 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 h (tramadol) y 18.5 ± 9.4 h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo se determinaron 22.3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron 11 ± 3.2 h y 16.9 ± 3 h; en un caso extremo fueron 19.5 h y 43.2 h respectivamente.

La metabolización de tramadol en humanos ocurre 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. Estudios realizados en animales demostraron que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7.9 h (intervalos 5.4 – 9.6 h) y es básicamente similar a la de tramadol.

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, pero puede variar considerablemente en casos aislados. Por lo general, una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml es eficaz.

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

No hay requerimientos especiales de desecho.

Cualquier cantidad no utilizada del producto o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

El frasco de TRAMAL gotas orales en solución está provista con una tapa de rosca a prueba de niños. Para abrirla, la tapa debe oprimirse firmemente hacia abajo para luego desenroscarla. Después del uso, enroscar la tapa con firmeza. Para obtener las gotas orales, voltear el frasco y golpearlo ligeramente en el fondo hasta que aparezcan las primeras gotas.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2018.