

TRAMADOL DENVER FARMA

TRAMADOL CLOHIDRATO

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de solución inyectable de TRAMADOL DENVER FARMA contiene:

Tramadol clorhidrato 100 mg

Excipientes: Acetato de sodio, Agua para inyectables c.s.p. 2 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico de acción central.

Código ATC: N02AX02.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ, δ y κ con mayor afinidad por los receptores μ. 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. La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona en las 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. Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico incluyen la inhibición de la recaptación de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitúvico. En contraposición con morfina, dosis analgésicas de Tramadol no tienen efecto depresor respiratorio significativo. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de Tramadol es 1/10 – 1/6 de la morfina.

Propiedades farmacocinéticas

Inyectable

Absorción: Después de la administración intramuscular en humanos, Tramadol se absorbe rápidamente y completamente: se alcanza el pico de concentración sérica (Cmax) después de 45 minutos y la biodisponibilidad es casi el 100%.

Distribución: 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 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 (por ej. 0,35 mg - 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.

Metabolismo o biotransformación: Tramadol es extensamente metabolizado por diversas vías metabólicas, incluyendo el CYP2D6 y el CYP3A4, así como 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.

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 el metabolito M1 O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media t½β (6 voluntarios sanos) es 7,9 horas (intervalos 5,4-9,6 horas) y es aproximadamente la de Tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de Tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de Tramadol o de su metabolito activo. Hasta el momento, no se han comunicado interacciones clínicas relevantes. **Eliminación:** Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. 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 un caso extremo se determinaron 22,3 horas y 36 horas respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (adarmiento de creatinina < 5

ml/min) los valores fueron 11 ± 3,2 horas y 16,9 ± 3 horas; en un caso extremo fueron 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente. Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación t½β es aproximadamente 6 horas. En pacientes mayores de 75 años este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces. El perfil farmacéutico de Tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre 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 ng/ml.

Población pediátrica

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y menores de esa edad.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descrito completamente. La información de los estudios, que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 se incrementa de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

Datos preclínicos sobre seguridad

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol, durante 6 – 26 semanas a ratas y perros así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores al rango terapéutico, se presentaron síntomas nerviosos centrales: agitación, salivación, convulsiones y reducción de la ganancia de peso. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente y los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

En ratas, dosis de tramadol desde 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y retraso en la apertura de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores. En algunos de los ensayos in vitro se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos in vivo no demuestran tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/Kg de peso) y un incremento de tumores pulmonares (significativo pero no dosis dependiente) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva menor para la analgesia.

Dosis mínima: 100 mg por día. Dosis máxima: No deberían superarse dosis diarias de 400 mg

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

En dolores severos la dosis inicial es de 100 mg. Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos si no se hubiera alcanzado el nivel de analgesia deseado. Posteriormente administrar 50 mg ó 100 mg cada 4 – 6 horas.

Población pediátrica

Los adolescentes mayores de 12 años pueden seguir recomendaciones de adultos.

Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidrocloruro de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). Tramadol está contraindicado en niños menores de 3 años.

Se debe usar la dosis efectiva más baja que proporcione alivio del dolor.

No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocloruro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocloruro de tramadol (la opción que sea menor).

No se recomienda el uso de tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultrarápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/a-migdalectomía, debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal.

Se han notificado casos de sobredosis accidental y casos de metabolizadores ultrarápidos en niños.

Forma de administración

TRAMADOL DENVER FARMA debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos), o bien puede administrarse diluido por infusión IV en 30 minutos o mediante un dispositivo de analgesia bajo vigilancia médica.

No superar una dosis máxima diaria de 400 mg, salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (por 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 resulta aconsejable un tratamiento prolongado, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso para establecer si se requiere proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) que no padezcan insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes mayores de 75 años puede producirse una prolongación de la eliminación del fármaco. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente. La dosis máxima recomendada en mayores de 75 años es de 300 mg por día de Tramadol.

Insuficiencia renal / diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 30 mL/min) y/o hepática, la eliminación del Tramadol es lenta. En estos pacientes la dosis debe ser reducida de 100 mg a 50 mg cada 12 horas.

Niños: no ha sido establecida la seguridad y eficacia de Tramadol en menores de 16 años, desaconsejándose su administración en niños y adolescentes de menor edad que la referida.

Duración de la administración

TRAMADOL DENVER FARMA no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con TRAMADOL DENVER FARMA, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento, si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

CONTRAINDICACIONES

TRAMADOL DENVER FARMA no debe administrarse en las siguientes condiciones:

- En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la composición.
- En situaciones de intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos.
- En pacientes bajo tratamiento con fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan tomado IMAO durante los últimos 14 días.
- En pacientes con epilepsia no controlada.
- En pacientes con insuficiencia respiratoria, renal o hepática graves.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.
- Concomitantemente con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

ADVERTENCIAS

Tramadol únicamente puede ser administrado con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a los opioides, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte.

PRECAUCIONES

Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir tramadol de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas.

Hipersensibilidad a opioides: En pacientes especialmente sensibles a opioides debe administrarse con precaución.

Riesgo de depresión respiratoria: Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, o cuando se administran concomitantemente fármacos depresores del sistema Nervioso central (SNC).

Riesgo de convulsiones: Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con Tramadol en todos los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede la dosis diaria recomendada (400 mg). 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), fármacos opioides, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), neurolépticos, y fármacos que reduzcan 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 sufrir 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. Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles de sufrir crisis epilépticas, si los beneficios superan los riesgos.

Porfiria: TRAMADOL DENVER FARMA debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han demostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Síndrome serotoninérgico:

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia. Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño:

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

Insuficiencia suprarrenal:

En ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro de tramadol (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 utilizado en pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, si las circunstancias lo requieren. Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debe ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Metabolismo del CYP2D6:

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	Prevalencia %
Africana/etiope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Tramadol debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6

Se han notificado casos de pacientes que metabolizan ultra rápido, especialmente en niños.

Los padres o cuidadores deben ser informados, de la necesidad de supervisar estrechamente al niño, especialmente durante la primera administración, y llamar a un médico o servicio de emergencia si detectan algún signo inusual, incluyendo alteraciones de la consciencia, miosis, vómitos, convulsiones o depresión respiratoria.

Trastorno por uso de opioides (Abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede producir dependencia física y psíquica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El uso repetido de Tramadol puede provocar un trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de Tramadol puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad). Antes de iniciar el tratamiento con TRAMADOL DENVER FARMA y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento. Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

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 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 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 recomiendan 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 ng/ml versus 162 ng/ml) así como una vida media de eliminación más prolongada (7 horas versus 6 horas) en comparación con los sujetos de menor edad.

Inyectable, este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 2 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Inhibidores de la MAO: TRAMADOL DENVER FARMA no debe combinarse con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Se han observado interacciones riesgosas para la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran IMAO dentro de los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.

No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con IMAO durante el tratamiento con TRAMADOL DENVER FARMA.

Depresores del sistema nervioso central: La administración concomitante de TRAMADOL DENVER FARMA con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos depresores sobre el sistema nervioso central.

Cimetidina: Tras la administración concomitante o previa de cimetidina no son esperables interacciones clínicamente relevantes según los resultados de los estudios farmacocinéticos.

Carbamazepina: La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Inhibidores de la serotonina/norepinefrina: Tramadol pude provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

Serotoninérgicos: El uso concomitante de Tramadol con medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), IMAO, antidepressivos tricíclicos y mirtazapina, puede causar síndrome serotoninérgico potencialmente mortal. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen:

- Cambios en el estado mental.

- Inestabilidad autonómica.

- Anomalías neuromusculares (Clonus espontáneo, clonus ocular inducible con agitación y diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonia y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible).

- Síntomas gastrointestinales.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. En caso que el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos se encuentre clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos en la dosis.

El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Derivados cumarínicos: Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con Tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del RIN (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

Inhibidores CYP3A4: Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida podrían inhibir el metabolismo de Tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado M1. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

La isoenzima CYP2D6 metaboliza el Tramadol a M1. 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.

Ondansetrón: En un número limitado de estudios, la administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT3) aumentó el requerimiento de Tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

La combinación de Tramadol con otros fármacos agonistas / antagonistas de los receptores opioides (por ej. nalbupina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad. Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina.

Embarazo

Estudios con Tramadol en animales revelaron que dosis elevadas del fármaco se vinculan con efectos sobre el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. Tramadol atraviesa la barrera placentaria.

No existen datos suficientes sobre la seguridad de uso de Tramadol en mujeres embarazadas, por lo que está contraindicado su empleo en esta condición. Tramadol administrado antes o durante el parto, no afecta a la contracción uterina.

En el neonato Tramadol puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no son clínicamente relevantes. El uso durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

Durante el periodo de la lactancia, aproximadamente un 0.1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar TRAMADOL DENVER FARMA durante el periodo de lactancia. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Fertilidad

La vigilancia después de la puesta en el mercado no sugiere que Tramadol tenga algún efecto sobre la fertilidad. Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de Tramadol sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (por ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o la administración conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Tramadol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicotrópicos.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis recomendadas Tramadol es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico de Tramadol se han observado los siguientes eventos adversos:

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 (1/10) Frecuentes (1/100 a <1/10).

Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100) Raras (1/10.000 a <1/1.000).

Muy raras (<1/10.000).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardíacos:

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

Raras: bradicardia.

Exploraciones complementarias:

Raras: presión arterial aumentada.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: alteraciones del apetito.

No conocida: hipoglucemia.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:

Raras: depresión respiratoria, disnea.

No conocida: hipo.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: cefaleas y somnolencia.

Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastornos del habla.

Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico.

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

Trastornos psiquiátricos:

Raras: alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, alteraciones en la percepción de la toma de decisiones). Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares:

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca y vómitos.

Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: hiperhidrosis.

Poco frecuentes: reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: debilidad motora.

Trastornos hepatobilíares:

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

Trastornos renales y urinarios:

Raras: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga.

Notificación de los eventos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- *comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar*

- *llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

Síntomas

Se han comunicado casos de sobredosificación con Tramadol.

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

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

Tratamiento

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.

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 casos de intoxicación con formulaciones orales, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de Tramadol. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación en cantidades excepcionalmente altas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Solución Inyectable: Envase conteniendo 100 ampollas de uso exclusivo hospitalario.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”
“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.708

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Poia. de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Noviembre 2024

RV 03/25
Cód. 7392