



LOGO

TRAMADOL 100 mg/2mL Solución Inyectable

1. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 mL contiene:

Tramadol clorhidrato.....100 mg

Excipientes: Acetato de sodio trihidrato, Alcohol bencílico, Agua para inyección.

Este producto contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes y niños prematuros.

2. INFORMACION CLINICA

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

2.2 Dosis y vía de administración

Vía de administración: Intramuscular, Intravenoso.

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la susceptibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de tramadol clorhidrato, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, Tramadol, debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 4-6 horas.

Población pediátrica

Dosis unitaria de 1-2 mg/kg de peso.

No se deben exceder dosis diarias de 8 mg de sustancia activa por Kg de peso corporal o 400 mg de sustancia activa (la opción que sea menor).

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Forma de administración

Tramadol solución inyectable debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse diluido por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Para ver las instrucciones de la dilución de este medicamento antes de la administración, ver sección 4.5.

Duración de la administración



Tramadol solución inyectable 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, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódicos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

2.3 Contraindicaciones

Tramadol solución inyectable no debe administrarse en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.
- En situaciones de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección 4.5).
- Pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos. Tramadol Solución Inyectable no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.
- Tramadol puede causar somnolencia o mareo, lo que puede verse aumentado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Si se produce, el paciente no debe conducir o utilizar maquinaria.
- Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.
- Se han encontrado tramadol y sus metabolitos en pequeñas cantidades en la leche materna. Un lactante puede ingerir aproximadamente 0.1% de la dosis administrada a la madre, por lo cual no debe ser ingerido durante la lactancia.

2.4 Advertencias y precauciones

Tramadol solución inyectable puede administrarse, únicamente con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, alteración del nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 2.5), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver sección 2.9), ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 2.5).



Tramadol solución inyectable sólo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles de sufrir crisis epilépticas, si los beneficios superan los riesgos.

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

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. Tramadol solución inyectable debe ser usado 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.

En la post-comercialización se han recibido reportes de muertes relacionadas con tramadol en pacientes con historia de comportamiento suicida, trastornos emocionales o abuso de sustancias. Riesgo de síndrome serotoninérgico: se puede producir desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con el uso de los productos que contienen tramadol, en particular con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), y triptanos, con fármacos que alteren el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO), y con fármacos que alteren el metabolismo de tramadol (inhibidores de la CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada. El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos, diarrea).

Puede haber abuso de tramadol, caracterizado por el uso indebido con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas; por lo cual los pacientes requieren un monitoreo cuidadoso.

Debe ser prescrito con precaución en pacientes que sufren de trastornos emocionales o depresión, que utilizan tranquilizantes o antidepresivos, en aquellos que consumen alcohol en exceso, ya que estos potencian el efecto depresor del SNC, depresión respiratoria y muerte. Así también, estas consecuencias se presentan debido a la sobredosis.

Se recomienda a los profesionales de salud: No prescribir tramadol a pacientes con tendencia suicida o propensos a la adicción. Así también, advertir a los pacientes de no exceder la dosis recomendada debido a que hacerlo puede llevar a depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria y muerte.

Insuficiencia suprarrenal

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más a menudo después de su uso mayor a un mes. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir signos y síntomas no específicos como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, se debe confirmar con pruebas diagnósticas lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, tratar con dosis de reposición fisiológicas de corticosteroides. Retirar el tratamiento opiáceo del paciente para que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticosteroides hasta que la



función suprarrenal se normalice. Pueden probarse otros opiáceos, ya que en algunos casos se informó del uso de un opiáceo diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como el más probable de estar asociado con insuficiencia suprarrenal.

Riesgos derivados del uso concomitante con benzodiacepinas u otros depresores del SNC:

El uso concomitante de Tramadol con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes e hipnóticos no benzodiacepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos y alcohol), puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para su uso en pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiacepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el medicamento, en comparación con el uso de analgésicos opioides solos. Debido a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos.

Si se toma la decisión de prescribir una benzodiacepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opiáceo, prescribir las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante. En los pacientes que ya reciben un analgésico opiáceo, prescribir una dosis inicial más baja de benzodiacepina u otro depresor del SNC que la indicada en ausencia de un opiáceo, y valorar basándose en la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opioide en un paciente que ya está tomando una benzodiacepina u otro depresor del SNC, prescribir una dosis inicial más baja del analgésico opioide y valorar basándose en la respuesta clínica. Seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Asesorar tanto a los pacientes como a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se usa tramadol con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Aconseje a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria pesada hasta que los efectos del uso concomitante con benzodiacepina u otro depresor del SNC, se hayan determinado. Examine a los pacientes en busca de un riesgo de trastornos por uso de sustancias, incluyendo abuso y uso indebido de opiáceos, y advierta sobre el riesgo de sobredosis y muerte asociados con el uso de otros depresores del SNC, incluyendo alcohol y drogas ilícitas.

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol solución inyectable no debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver sección 2.3). Se han observado interacciones que con peligro para 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 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 Tramadol solución inyectable.

La administración concomitante de Tramadol solución inyectable con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 2.8).

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). 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 originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

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), inhibidores de la MAO (ver sección 2.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

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

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, 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 O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción (ver sección 2.8).

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.

Benzodiacepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol y otros sedantes e hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos y otros opioides, aumenta el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para su uso en pacientes para los que las opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Seguir de cerca a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

Medicamentos serotoninérgicos:

El uso concomitante de opioides con otros medicamentos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que afectan al sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (aquellos destinados a tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso); ha dado como resultado el síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, observe cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda tramadol si se sospecha síndrome de serotonina.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

**Embarazo:**

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, Tramadol solución inyectable no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina.

En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar Tramadol solución inyectable durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

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.

2.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.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 al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras se les administra Tramadol solución inyectable, 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.

2.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, ocurridas 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: $<1/10\ 000$

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

Trastornos del sistema inmune

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

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: relativos 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.



Trastornos vasculares

Poco frecuentes: relativos 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 sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: cefaleas y somnolencia.

Raras: parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 2.5), puede presentarse una depresión respiratoria.

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 (ver secciones 2.4. y 2.5).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: alteraciones del apetito.

No conocida: hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Raras: alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas.

Tras la administración de tramadol pueden presentarse reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento. Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminución, a veces aumentos), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originar dependencia al fármaco, síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acufenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares

Raras: miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 2.5), puede presentarse una depresión respiratoria.

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.

Poco frecuentes: arcadas, molestias gastrointestinal (sensación de plenitud, pesadez), diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis.

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

Trastornos musculoesqueléticos

Raras: debilidad motora.

Trastornos hepatobiliares



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: alteraciones en la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga.

Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

Experiencia post-marketing

Síndrome serotoninérgico, insuficiencia suprarrenal.

Deficiencia de andrógenos: El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, lo que conduce a la deficiencia de andrógenos que puede manifestarse como disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Se desconoce el papel causal de los opioides en el síndrome clínico del hipogonadismo debido a que los diversos factores médicos, físicos, de estilo de vida y psicológicos desencadenantes del estrés que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no han sido adecuadamente controlados en los estudios realizados hasta la fecha. Los pacientes que presenten síntomas de deficiencia de andrógenos deben someterse a una evaluación de laboratorio.

2.9 Sobredosis y Tratamiento:

Síntomas

En principio, es de esperar en las intoxicaciones con tramadol síntomas similares al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

Tratamiento

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam i.v.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por Tramadol solución inyectable.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 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 . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio. 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 de morfina.



3.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y completamente: se alcanza el pico de concentración sérica (C_{max}) después de 45 min, y la biodisponibilidad es de casi el 100%.

Distribución

Tras la administración intravenosa, la disminución de las concentraciones plasmáticas se realiza de acuerdo a una fase inicial de distribución breve seguida de una fase de eliminación más lenta hacia los tejidos pertenecientes al compartimento periférico. Una hora después de la inyección de 100 mg de tramadol, las concentraciones séricas se sitúan entre 400-500 ng/mL. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta}=203\pm 40$ l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 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).

Metabolismo

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado 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 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 $13,3\pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5\pm 9,4$ 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 $11\pm 3,2$ h y $16,9\pm 3$ h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ es aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

El perfil farmacocinético 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.



4. DATOS FARMACEUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato, alcohol bencílico, agua para inyección.

4.2 Incompatibilidades

Se ha visto que Tramadol solución inyectable es incompatible (inmiscible) con soluciones inyectables de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, piroxicam, salicilatos, flunitrazepam, midazolam y trinitrato glicerilo.

4.3 Información relacionada a la Fecha de expiración.

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y humedad.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

4.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento y otras manipulaciones

Precauciones especiales de eliminación

No se requieren instrucciones especiales.

Instrucciones de manipulación

Cálculo del volumen de inyección

1) Calcule la dosis total de tramadol clorhidrato (mg) requerida: peso corporal (Kg) × dosis (mg/Kg).

2) Calcular el volumen (mL) de la solución diluida para ser inyectada: dividir la dosis total (mg) entre una concentración apropiada de solución (mg/mL; ver tabla debajo).

Tabla: Dilución de Tramadol 100 mg solución inyectable

Concentración de solución inyectable diluida (mg de tramadol clorhidrato/mL)	Tramadol 100mg solución inyectable + disolvente añadido
25,0 mg/mL	2 mL + 2 mL
16,7 mg/mL	2 mL + 4 mL
12,5 mg/mL	2 mL + 6 mL
10,0 mg/mL	2 mL + 8 mL
8,3 mg/mL	2 mL + 10 mL
7,1 mg/mL	2 mL + 12 mL
6,3 mg/mL	2 mL + 14 mL
5,6 mg/mL	2 mL + 16 mL
5,0 mg/mL	2 mL + 18 mL

De acuerdo a sus cálculos, diluya el contenido de la ampolla de tramadol clorhidrato añadiendo la cantidad adecuada de disolvente, mezcle y administre el volumen calculado de solución diluida. Descarte la solución inyectable restante.



|
5. FABRICANTE

Fareva Villa Rica S.A.S. Colombia.

6. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

Sanofi- aventis del Perú S.A.