

RETIRO



879

notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

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 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 opiodes, 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 opiodes con otros medicamentos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico, tales como los inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRS), inhibidores de la captación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepressivos 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 (IMAO) (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 del 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 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 durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

- **Resumen de riesgos:**
Tramadol cápsulas no se recomienda para medicación obstétrica preoperatoria o para analgesia posterior al parto en madres lactantes debido a que su seguridad en bebés y recién nacidos no ha sido estudiada. El tramadol y su metabolito, O-desmetiltramadol (M1), están presentes en la leche humana. No hay información sobre los efectos del medicamento en el lactante amamantado ni sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. El metabolito M1 es más potente que el tramadol en la unión del receptor opiode mu. Los estudios publicados han informado de tramadol y M1 en calostro con la administración de tramadol a madres

lactantes en el período postparto temprano. Las mujeres que son metabolizadores ultrarrápidos de tramadol pueden tener niveles séricos de M1 más altos de lo esperado, lo que podría llevar a niveles más altos de M1 en la leche materna que pueden ser peligrosos en sus bebés amamantados. En mujeres con metabolismo normal de tramadol, la cantidad de tramadol secretada en la leche materna es baja y depende de la dosis. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluido el exceso de sedación y la depresión respiratoria en un bebé amamantado, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Tramadol cápsulas.

- **Consideraciones clínicas:**

Si los bebés están expuestos a Tramadol cápsulas a través de la leche materna, deben ser monitoreados para detectar sedación excesiva y depresión respiratoria. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en lactantes amamantados cuando se detiene la administración materna de un analgésico opiode, o cuando se detiene la lactancia.

- **Datos:**

Después de una dosis única intravenosa de 100 mg de tramadol, la excreción acumulada en la leche materna dentro de las 16 horas posteriores a la dosis fue de 100 mcg de tramadol (0,1% de la dosis materna) y 27 mcg de M1.

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 opiodes 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 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 psicótopos.

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: ≥ 1/10
Frecuentes: ≥ 1/100, <1/10
Poco frecuentes: ≥ 1/1000, <1/100
Raras: ≥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 cardíacos

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, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope y trastornos del habla.

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. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad 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 disminuida, a veces aumentada), 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, hiperinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos 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 gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), 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: Trastorno de 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 opiodes puede influir en el eje hipotálamo-hipofisis-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 opiodes 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.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades Farmacodinámicas

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opiodes μ , δ , κ con mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la captación 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

Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg está comprendida entre 70-90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50-100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

Distribución

La vida media de la fase de distribución presenta un t½ α de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg. Tramadol posee una elevada afinidad tisular (Vd, B=203±40 l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 μ g/ml). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica. 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 o Biotransformación

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 t1/2B (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±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.

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación t1/2B 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 FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina tipo 102, Estearato de magnesio.

4.2 Incompatibilidades

No procede.

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 no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad. No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

4.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento

Ninguna especial para su eliminación.

5. FABRICADO POR:

Fareva Villa Rica S.A.S. Colombia

6. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

Sanofi-aventis del Perú S.A.

VR4025086

I176-6M



6L8

Nombre/Firma/Fecha(DMA)	Nombre/Firma/Fecha(DMA)	Nombre/Firma/Fecha(DMA)	Nombre/Firma/Fecha(DMA)
Karen Herrera Coordinador Desarrollo de Empaque Planta Fareva - Colombia	Ana Patiño Jefe Aseguramiento de Calidad Planta Fareva - Colombia	AQO - Perú	Russbelt Aliaga Asuntos Regulatorios - Perú