

TRAMADOLTEN RETARD
TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Tramadol clorhidrato 100 mg. Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2208), Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Polietilenglicol 6000, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910), Propilenglicol, Dióxido de titanio, Talco c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opioide.

INDICACIONES

TRAMADOLTEN RETARD está indicado para el tratamiento del dolor moderado a severo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides μ , δ , y κ con una afinidad más alta por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y aumento de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene un efecto respiratorio depresivo. De manera similar, la motilidad gastrointestinal no es modificada. Los efectos cardiovasculares por lo general son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo a un sexto de aquella de la morfina.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Más del 90% de tramadol en comprimidos de liberación prolongada es absorbido tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimento. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado se debe probablemente al metabolismo presistémico. Después de la administración oral dicho efecto alcanza el 30%.

Distribución

El tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ L). La unión a las proteínas plasmáticas es de un 20%.

Tras la administración de tramadol 100 mg en comprimidos de liberación prolongada la concentración plasmática máxima C_{max} es 141 ± 40 ng/mL al cabo de 4,9 horas. Luego de la administración de tramadol 200 mg en comprimidos de liberación prolongada la C_{max} es de 260 ± 62 ng/mL al cabo de 4,8 horas.

Metabolismo

El tramadol atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica. Las cantidades de la sustancia y de su derivado O-desmetilado que se encuentran en la leche materna son muy pequeñas (0,1% y 0,02%, respectivamente de la dosis administrada).

La vida media de eliminación $t_{1/2, \beta}$ es aproximadamente 6 horas, independientemente de la forma de administración. En pacientes mayores de 75 años puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4. En los seres humanos, el tramadol se metaboliza principalmente a través de O-desmetilación y por conjugación de productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Sólo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Hay diferencias cuantitativas interindividuales considerables entre los otros metabolitos. Hasta el presente, se han encontrado 11 metabolitos en la orina. Según experimentos

realizados en animales, el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia madre por un factor 2-4. La vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 horas (rango: 5,4-9,6 horas) y es aproximadamente la del tramadol.

La inhibición de la isoenzima CYP3A4 y/o CYP2D6 que participan en la biotransformación del tramadol puede afectar la concentración plasmática del tramadol o de sus metabolitos activos. Hasta el presente no se han informado interacciones de importancia clínica.

El tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por los riñones. La excreción urinaria acumulativa es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada.

En casos de insuficiencia renal y hepática la vida media se puede prolongar levemente.

En pacientes con cirrosis hepática se han determinado vidas medias de $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol) y en un caso extremo, 22,3 horas y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 5 mL/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ horas y en un caso extremo, 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente.

El tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéuticas.

La relación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados. Una concentración de 100-300 ng/mL es usualmente efectiva.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis deberá ser establecida individualmente de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente.

Salvo que se prescriba de otro modo, la dosis de TRAMADOLTEN RETARD deberá ser la siguiente:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

La dosis inicial habitual es 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día, una vez por la mañana y otra por la noche. Si el alivio del dolor no resulta adecuado, la dosis puede aumentarse a 200 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

En principio, se debe seleccionar la dosis analgésica más baja que resulte eficaz.

No se debe exceder la dosis diaria de 400 mg de principio activo, excepto en circunstancias médicas especiales.

TRAMADOLTEN RETARD no debe administrarse en ningún caso durante más tiempo del estrictamente necesario. Si por la naturaleza y la gravedad de la enfermedad se precisara un tratamiento a largo plazo con TRAMADOLTEN RETARD, se deberán efectuar cuidadosos controles a intervalos regulares (con interrupciones de la administración en caso necesario) para evaluar si es necesaria la continuidad del tratamiento y en qué medida.

Niños

TRAMADOLTEN RETARD no es apto para niños menores de 12 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiesta. En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

Insuficiencia renal y hepática / diálisis

No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN RETARD en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa. En casos de menor gravedad, debe considerarse la posibilidad de aumentar el intervalo entre las dosis.

CONTRAINDICACIONES

TRAMADOLTEN RETARD no debe ser utilizado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad al tramadol o a cualquiera de los excipientes.

Intoxicación aguda causada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o fármacos psicotrópicos.
Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (ver Interacciones medicamentosas).
Epilepsia no controlada con el tratamiento.
Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

TRAMADOLTEN RETARD sólo se debe usar con especial precaución en pacientes dependientes de opioides, en casos de traumatismos de cráneo, shock, alteración de la conciencia de origen desconocido, trastornos que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria y en caso de hipertensión endocraneana. Este medicamento sólo se debe usar con precaución en pacientes sensibles a los opioides.

En pacientes con depresión respiratoria o a quienes se administren depresores del sistema nervioso central de manera concomitante (ver Interacciones medicamentosas) o cuando la dosis diaria máxima recomendada se exceda de manera significativa (ver Sobredosificación), el tratamiento se debe efectuar con extrema precaución, debido a que en estos casos no se puede descartar la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar apnea central del sueño (CSA por sus siglas en inglés) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con CSA, considere disminuir la dosis de opioides utilizando las mejores prácticas para la reducción de opioides.

Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol aún con la administración de las dosis recomendadas. Este riesgo puede aumentar cuando las dosis diarias exceden el máximo sugerido (400 mg). En casos de administración concomitante de fármacos que pueden disminuir el umbral convulsivo, el tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones (Véase: Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos o predispuestos a padecer convulsiones se podrán tratar con tramadol sólo cuando sea absolutamente necesario.

El tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Con el uso prolongado, puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. Por lo tanto, en pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con TRAMADOLTEN RETARD solamente debe efectuarse durante cortos períodos y bajo supervisión médica estricta.

El tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.

Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides. La insuficiencia suprarrenal puede presentarse con síntomas y signos no específicos, incluyendo náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos; y baja presión de la sangre. Se puede probar otros opioides, ya que se informaron algunos casos en que con el uso de un opioide diferente no hubo recurrencia de la insuficiencia suprarrenal. La información disponible no puede identificar ningún opioide en particular que esté asociado con más probabilidad de generar una insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, lo que conduce a la deficiencia de andrógenos; que puede manifestarse como libido disminuida, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Los pacientes que presentan síntomas de deficiencia de andrógenos deben realizarse una evaluación de laboratorio.

Este producto contiene lactosa. No se debe administrar a pacientes con cuadros raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

TRAMADOLTEN RETARD no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver Contraindicaciones).

En pacientes tratados con IMAO 14 días antes del empleo del opioide petidina se han observado interacciones con riesgo de vida en el sistema nervioso central y en la función cardiovascular y respiratoria. Las mismas interacciones con los IMAO pueden ocurrir durante el tratamiento con TRAMADOLTEN RETARD.

La administración concomitante de TRAMADOLTEN RETARD con medicamentos que también son depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos en dicho sistema (ver Reacciones adversas).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta el presente que es improbable la aparición de interacciones clínicamente relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y la duración de la acción.

No se aconseja la combinación de tramadol con agonistas/antagonistas (p.ej.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que teóricamente en esos casos puede disminuir el efecto analgésico de un agonista puro.

El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo.

En casos aislados se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico relacionado con la administración concomitante de tramadol con otros fármacos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o IMAO.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser p.ej.: confusión, agitación, pirexia, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea. Cuando se discontinúan los fármacos serotoninérgicos suele observarse una mejoría rápida. El tratamiento dependerá de la naturaleza y la gravedad de los síntomas.

La administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (p.ej.: warfarina) debe ser monitorizada cuidadosamente ya que en algunos pacientes se han observado valores de RIN elevados con hemorragias importantes y equimosis.

Otros fármacos inhibidores de la CYP3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y el del metabolito activo O-desmetilado. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones (ver Reacciones adversas).

En una cantidad limitada de estudios, la administración preoperatoria o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Luego de la administración de tramadol por vía oral y parenteral repetida durante 6 a 26 semanas a ratas y perros y por vía oral durante 12 meses a perros, los análisis hematológicos, histológicos y bioquímicos no mostraron evidencias de alteraciones relacionadas con el tramadol.

Se observaron manifestaciones en el sistema nervioso central, tales como agitación, sialorrea, espasmos y reducción del aumento del peso, sólo después de la administración de dosis elevadas de tramadol que excedían considerablemente las dosis terapéuticas.

Las ratas y los perros toleraron dosis de tramadol de 20 mg/kg y de 10 mg/kg de peso corporal respectivamente, administradas por vía oral, mientras que los perros toleraron satisfactoriamente dosis de 20 mg/kg de peso corporal por vía rectal, sin ningún efecto tóxico.

En las ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día tuvieron efectos tóxicos en las madres y se registró un aumento de la mortalidad neonatal. En la descendencia se observaron retardos en forma de trastornos de la osificación y demoras en la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de los machos no se vio afectada. Luego de la administración de dosis altas (50 mg/kg/día o más) las hembras registraron un menor índice de preñez.

En conejos, se observaron efectos tóxicos en las madres a partir de dosis de 125 mg/kg o más y en la descendencia, anomalías en el esqueleto.

En algunos ensayos in vitro se encontró evidencia de efectos mutagénicos. En los ensayos in vivo no se observaron tales efectos. En base a los conocimientos obtenidos hasta el presente, el tramadol se puede clasificar como "no mutagénico".

Se han realizado estudios sobre el potencial tumorigénico del clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. En el estudio efectuado en ratas no se demostró evidencia de ningún aumento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio efectuado en ratones se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg o

más) y un incremento en los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis).

Embarazo

Según los estudios realizados en animales, las dosis muy altas de tramadol afectan la organogénesis, el crecimiento óseo y el índice de mortalidad neonatal. No se han observado efectos teratogénicos. El tramadol atraviesa la barrera placentaria. La seguridad del uso de tramadol durante el embarazo en seres humanos no ha sido suficientemente comprobada. Por lo tanto, TRAMADOLTEN RETARD no debe ser administrado en el embarazo.

Si se administra antes del parto o durante el mismo, el tramadol no afecta la contractilidad uterina. En los recién nacidos puede alterar la frecuencia respiratoria, lo que por lo general no reviste importancia clínica. La administración prolongada de tramadol durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis de tramadol en la madre es excretado en la leche materna durante el amamantamiento. TRAMADOLTEN RETARD no debe ser administrado a las mujeres que amamantan. Luego de una administración única de tramadol no suele ser necesario interrumpir el amamantamiento.

Empleo en pediatría

TRAMADOLTEN RETARD no es apto para niños menores de 12 años de edad.

Empleo en geriatría

No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiesta. En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Aún si se ingiere según lo indicado, TRAMADOLTEN RETARD puede causar confusión o mareo y por lo tanto alterar la capacidad de reacción, con riesgo para la seguridad durante la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria, particularmente si este fármaco se combina con alcohol y otras sustancias psicotrópicas.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de efectos adversos se clasifica según la siguiente escala:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$); frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

raros: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros: ($< 1/10.000$); sin datos: (la incidencia no se puede estimar con los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes son: náuseas y mareos en más del 10% de los pacientes.

Trastornos psiquiátricos

Raros: Alucinaciones, confusión, ansiedad, trastornos del sueño y pesadillas.

Pueden manifestarse efectos adversos psíquicos que varían en intensidad y naturaleza según el paciente (lo cual depende de la personalidad y de la duración del tratamiento), tales como: cambios en el estado de ánimo (por lo general euforia y ocasionalmente disforia), en la actividad (por lo general depresión y ocasionalmente aumento) y alteraciones en la capacidad cognitiva y en la percepción sensorial (p.ej.: en el comportamiento decisorio, trastornos de la percepción)

Puede producirse dependencia al fármaco.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo.

Frecuentes: Cefalea, confusión.

Raros: cambios en el apetito, parestesias, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptoides, contracciones musculares involuntarias, trastornos de la coordinación, síncope.

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas o se utilizan concomitantemente otras sustancias con actividad depresora sobre el sistema nervioso central (ver Interacciones medicamentosas), puede producirse depresión respiratoria.

Las convulsiones epileptoides ocurren principalmente después de administrar dosis altas de tramadol o con el empleo concomitante de fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo (ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas).

Trastornos visuales

Raros: Visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Efectos sobre la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática o colapso cardiovascular). Estos efectos adversos pueden ocurrir en particular con la administración intravenosa y en pacientes con estrés físico.

Raros: Bradicardia, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Disnea

Se ha informado exacerbación del asma. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, constipación y sequedad bucal.

Poco frecuentes: Sensación de vómito inminente, irritación gastrointestinal (p.ej.: opresión epigástrica, distensión), diarrea.

Trastornos hepáticos y de las vías biliares

Muy raros: En pocos casos aislados se ha informado el incremento de los valores de las enzimas hepáticas en conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: Sudoración.

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (p.ej.: prurito, eritema, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros; Debilidad motriz

Trastornos renales y urinarios

Raros: Trastornos de la micción (dificultad para orinar, disuria y retención urinaria)

Trastornos generales

Frecuentes: Agotamiento.

Raros: Reacciones alérgicas (p.ej.: disnea, broncoespasmo, roncus, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Trastornos endócrinos:

Frecuencia no conocida: Insuficiencia suprarrenal, deficiencia de andrógenos

Pueden aparecer síntomas de abstinencia similares a aquellos producidos tras la supresión de opioides, tales como: agitación, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados en casos muy raros después de la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales en el sistema nervioso central.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona (ver Sobredosificación).

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

En principio, en la intoxicación con tramadol pueden aparecer síntomas similares a los que se observan con otros analgésicos de acción central (opioides), en particular: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia incluso coma, convulsiones y depresión respiratoria, pudiendo llegar al paro respiratorio.

Tratamiento

Se aplican las mismas reglas generales de las emergencias. Mantener libre el tracto respiratorio (aspiración) y las funciones respiratoria y circulatoria.

Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) o mediante el lavado gástrico.

El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentos realizados en animales, la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En estos casos se deberá administrar diazepam por vía intravenosa.

El tramadol sérico es eliminado en pequeñas cantidades mediante la hemodiálisis y la hemofiltración. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración son insuficientes para tratar la intoxicación aguda con TRAMADOLTEN RETARD.

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

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIÓN

Estuches que contienen 10, 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los tres últimos para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.761

PFIZER SRL, Carlos Berg 3669 Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha de la última revisión: .../.../...

LPD: Noviembre/2019