

TREST®

TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg / 2 mL

SOLUCIÓN INYECTABLE VÍA DE ADMINISTRACIÓN: I.M. - I.V. SUBCUTÁNEA O PERFUSIÓN INTRAVENOSA



FÓRMULA

Cada ampolla x 2 mL contiene:

Tramadol Clorhidrato..... 100 mg
Excipientes..... c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Analgésico narcótico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides: código ATC: N02AX02.

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 antitusígeno. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen ningún 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 (un décimo) a 1/6 (un sexto) de la de morfina.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Absorción: Después de la administración intramuscular en humanos, Tramadol se absorbe rápidamente y completamente, se alcanza el pico de concentración sérica ($C_{m\acute{a}x}$) 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 los seres 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. 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.

Eliminación: Tramadol y sus metabolitos (se han identificado once metabolitos en la orina) se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada.

INDICACIONES:

Tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y niños a partir de 3 años.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento no debe administrarse:

- En caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- En caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótrpos.
- En pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.
- En pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento.
- Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.
- A niños menores de 3 años.

POSOLÓGIA Y MODO DE USO:

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

A menos que se prescriba de otro modo, el medicamento debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos:

En dolores intensos la dosis inicial es normalmente 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:

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 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 Tramadol por kg de peso corporal o 400 mg.

No se recomienda el uso de Tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultrarápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía, 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.

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:

El medicamento debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, 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.

Duración de la administración:

Este medicamento no se debe administrar 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 periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

PRECAUCIONES Y 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, Tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

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

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.

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

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 períodos 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: 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.

Uso postoperatorio en niños: 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.

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.

Tramadol debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de

acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Uso durante Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios con Tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de Tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, no debe ser utilizado en mujeres embarazadas. Tramadol, administrado antes o durante el parto, no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que en general no son clínicamente relevantes. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia: Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de Tramadol se excreta en la leche materna. 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 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. **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 (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.

RESTRICCIONES DE USO: Uso Profesional y Hospitalario. Hipersensibilidad al Tramadol o a alguno de los excipientes. Niños menores de 3 años. Pacientes en tratamiento con IMAO, epilepsia no controlada. Tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con 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.

La administración concomitante de Tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

El uso concomitante de Tramadol con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir.

Los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados hasta el momento han demostrado que, tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático), no son de esperar interacciones de relevancia clínica.

La administración concomitante o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico y 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 (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de Tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO, 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 CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida pueden inhibir el metabolismo de Tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

En un número limitado de estudios, la administración pre o posquirúrgica del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT3), aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posquirúrgico.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Trastornos vasculares:

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.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

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, 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, somnolencia.

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

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).

Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuída, 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, paranoia).

Trastornos oculares:

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, 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 músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

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

Trastornos del sistema inmune:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga.

SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):

Síntomas: 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.

Tratamiento: Se deben tomar las medidas 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. Estudios en animales han demostrado que naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

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.

RECOMENDACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más Cercano, o al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. 204 800. Asunción – Paraguay.

PRESENTACIONES:

Caja x 1 ampolla x 2 mL.

Caja x 25, 50 y 100 ampollas x 2 mL (Presentaciones Hospitalarias).

Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Conservar en lugar seco.

VENTA BAJO RECETA SIMPLE ARCHIVADA

Elaborado por

Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S. A. – Acceso Norte

Planta Industrial: Vía Férrea esq. Cándido Vasconsellos - Asunción – Paraguay

Director Técnico: Farm. Jaime Cristóful - Reg. Prof. N° 2.719

SCAVONE HNOS. S.A.

Santa Ana N° 431 c/ Avda. España - Asunción – Paraguay

Director Técnico: Q.F. Amilcar Sena - Reg. Prof. N° 4.885

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.