

TRAMAL®

TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg •

Cápsulas

**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, malestar 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:** Hiperhidrosis. **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 (disuria y retención urinaria).

**Trastornos generales:** **Frecuentes:** Agotamiento. **Raros:** Reacciones alérgicas (p. ej.: disnea, broncoespasmo, roncus, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Pueden aparecer síntomas de abstinencia similares a aquellas 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 (p. ej.: confusión, manía, despersonalización, desrealización, paranoia).

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

No hay requisitos especiales para desechar el envase. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

**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, dependiendo de los síntomas.

En el caso de las formas farmacéuticas para administración oral, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o el lavaje gástrico solamente se recomiendan en las primeras dos horas posteriores a la administración de tramadol. Luego de transcurrido este lapso, la descontaminación gastrointestinal puede ser útil en caso de intoxicaciones con cantidades inusualmente grandes.

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 hemodilísis y la hemofiltración. Por lo tanto, la hemodilísis o la hemofiltración son insuficientes para tratar la intoxicación aguda con TRAMAL®.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ**  
(011) 4962-6666/2247  
**HOSPITAL A. POSADAS**  
(011) 4654-6648 y 4658-7777

Opcativamente con otros Centro de Intoxicaciones.

Envases con 10, 20, 50, 500 y 1000 cápsulas, siendo los últimos dos para uso exclusivo hospitalario.

Conservar a temperatura entre 15 y 25 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Directora Técnica:** María Florencia Pérez - Farmacéutica.

**Elaborado en:**  
Santa Rosa 3676, Victoria, San Fernando, Buenos Aires.

**Vannier®**

Laboratorio VANNIER S.A.  
Laboratorio de Especialidades Medicinales

**Planta Industrial y Administración:**  
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tels.: (011) 4303-4365/4366/4114 5031-1001

Bajo licencia de:

**GRÜNENTHAL**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 38.958  
Rev. 10/17  
Código ATC: N02AX02

visualpoint.com.ar

0619a

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

Tramadol clorhidrato ..... 50,00 mg.  
Celulosa microcristalina 28,00 mg; Almidón glicolato de sodio 20,00 mg;  
Silice coloidal 2,00 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg. c.s.

**ACCIÓN  
TERAPEUTICA**

Analgésico opioide.

**INDICACIONES**

Tratamiento del dolor moderado a severo.

**ACCIÓN  
FARMACOLÓGICA**

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con mayor afinidad con los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen al efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina. El tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, no se produce un efecto depresor respiratorio en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Por lo general, los efectos cardiovasculares son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo (1/10) a un sexto (1/6) de la potencia de la morfina.

**FARMACOCINÉTICA**

Más del 90% del tramadol 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 máximo del 30%.

Luego de la administración oral de 100 mg de tramadol en una forma farmacéutica líquida, la concentración máxima en el plasma  $C_{max}$  al cabo de 1,2 horas es de  $309 \pm 90$  ng/ml. Tras la administración de la misma dosis en forma sólida, la concentración plasmática máxima  $C_{max}$  al cabo de 2 horas es de  $280 \pm 49$  ng/ml.

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

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

La inhibición de las isoenzimas 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 radioactividad total de la dosis administrada. La semivida de eliminación  $t_{1/2}$  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 casos de insuficiencia renal y hepática la semivida se puede prolongar levemente.

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

En los seres humanos, el tramadol se metaboliza principalmente a través de N y O-desmetilación por conjugación de los productos de O-desmetilación con el 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 semivida de eliminación  $t_{1/2}$  (6 voluntarios sanos) es 7,9 hs (rango: 5,4 – 9,6 horas) y es aproximadamente la del tramadol.

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

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

**Datos preclínicos de seguridad**

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, sialorreas, 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 respectivamente, administradas por vía oral, mientras que los perros toleraron satisfactoriamente dosis de 20 mg/kg por vía rectal, sin ningún efecto tóxico.

En las ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día o más 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 y hembras no se vio afectada.

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 estudios in vitro se encontró evidencia de efectos mutagénicos. En los estudios 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 tramadol clorhidrato en ratas y ratones. El estudio efectuado en ratas no mostró ninguna evidencia de 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).

La dosis deberá ser establecida individualmente de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente. En principio, se debe seleccionar la dosis analgésica más baja que resulte eficaz. No se

deben suministrar dosis diarias de más de 400 mg de principio activo, excepto en caso de circunstancias médicas especiales. Salvo que se prescriba de otro modo, la dosis de TRAMAL® deberá ser la siguiente:

**Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad:** Dosis única: 50-100 mg cada 4-6 horas (1-2 cápsulas).

Si después de la administración de una dosis única de 50 mg de tramadol clorhidrato no se logra un control adecuado del dolor transcurridos 30-60 min, se puede administrar una segunda dosis única de 50 mg. En casos de dolor severo se puede administrar la dosis única más alta (100 mg de tramadol clorhidrato) como dosis inicial. El efecto perdura de 4 a 8 horas, lo cual depende de la intensidad del dolor.

Para el tratamiento del dolor severo del postoperatorio pueden ser necesarias aún dosis más altas para una analgesia a demanda en el postoperatorio inmediato. Los requerimientos posológicos que se presentan pasadas las 24 horas no suelen ser mayores que los habituales en el uso normal.

**Población pediátrica mayor a 1 año de edad: TRAMAL® no es apto para ser administrado a niños menores de 1 año.**

TRAMAL® Cápsulas no es una forma farmacéutica apta para administrar a niños menores de 12 años, debido a la alta concentración de esta formulación.

La dosis única para ser administrada en niños entre 1 y 11 años de edad es de 1-2 mg de clorhidrato de tramadol por kilogramo de peso corporal.

En principio, se debe seleccionar la dosis analgésica más baja que resulte eficaz. Una dosis diaria de 8 mg de sustancia activa por kg de peso corporal o 400 mg de sustancia activa no debe ser excedida, debiendo administrarse la menor de las dos dosis.

**Pacientes ancianos:** No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiestas. 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:** En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal la eliminación de tramadol se prolonga. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

**Nota:** Las dosis recomendadas deben tomarse como referencia. En principio, se debe optar por la dosis más baja con la que obtenga una analgesia eficaz. En casos de tratamiento de dolor crónico, TRAMAL® se debe administrar siguiendo un cronograma fijo.

TRAMAL® Cápsulas deben tragarse enteras con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

**Duración de la administración:** TRAMAL® 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 TRAMAL®, se deberán efectuar cuidadosamente 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.

TRAMAL® no debe administrarse en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados.
- Intoxicación aguda causada por alcohol, analgésicos, hipnóticos, opioides o fármacos psicotrópicos.
- Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (Véase: Interacciones medicamentosas).
- Epilepsia no controlada con el tratamiento.
- Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos.

TRAMAL® cápsulas 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 a la función respiratoria y en caso de hipertensión endocraneana. El producto 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 (Véase: Interacciones medicamentosas) o cuando la dosis diaria máxima recomendada se exceda de manera significativa (Véase: Sobredosificación), el tratamiento se debe efectuar con extrema precaución, debido a que en estos casos no se puede descartar la depresión respiratoria.

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 la dosis máxima recomendada (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 a largo plazo, puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. Por lo tanto, en pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con TRAMAL® 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.

**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, TRAMAL® 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. TRAMAL® no debe ser administrado a las mujeres que amamantan.

Luego de una administración única de tramadol no suele ser necesario interrumpir el amamantamiento.

**Fertilidad:** La vigilancia post-comercialización no sugiere un efecto de tramadol sobre la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad.

**Empleo en pediatría:** Véase: Población pediátrica mayor a 1 año de edad en: "Posología y Forma de Administración".

**Empleo en geriatría:** Véase: Pacientes ancianos en: "Posología y Forma de Administración".

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias:** Aún si se ingiere según lo indicado, TRAMAL® 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.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

TRAMAL® no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). (Véase: 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 TRAMAL®. La administración concomitante de TRAMAL® con medicamentos que también son depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos en dicho sistema. (Véase: Efectos adversos).

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.

El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol). El uso concomitante terapéutico de tramadol y fármacos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina (SNRIs), inhibidores de la MAO (ver "Contraindicaciones"), los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa:

- Movimientos clónicos espontáneos
- Movimientos clónicos oculares inducidos con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonia y temperatura corporal > a 38°C y clonus ocular o provocado

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

La administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por 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 (Véase: Efectos adversos).

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.

La incidencia de efectos adversos se clasifica según la siguiente escala: Muy frecuentes: (≥ 1/10); frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes: (≥ 1/1000 a < 1/100); raros: (≥ 1/10000 a < 1/1000); muy raros: (< 1/10000); 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, estado de confusión, ansiedad, delirio, 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 decisivo, trastornos de la percepción). Puede producirse dependencia del fármaco.

Los síntomas del síndrome de abstinencia de drogas, similar a las que se producen durante la abstinencia de opiáceos, pueden presentarse como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperreflexia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que muy pocas veces se han visto con la interrupción del tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas del SNC inusuales (por ejemplo confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

**Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: Mareo. Frecuentes: Cefalea, confusión. Raros: Disfasia, cambios en el apetito, parestesias, temblor, depresión respiratoria, convulsiones, 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 (Véase: 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. (Véase: Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas).

**Trastornos visuales:** Raros: Miosis, midriasis, 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.

#### FORMA DE ADMINISTRACION

#### CONTRAINDICACIONES

#### PRECAUCIONES Y AVERTENCIAS

#### EFFECTOS ADVERSOS REACCIONES TOXICAS