Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Nº Ref.:MT1268808/19

GZR/KDL/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW N° 7905/20

Santiago, 1 de abril de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Richard York Nevares, Representante Legal de Grünenthal Chilena Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT1268808, de fecha de 30 de octubre de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 30 de octubre de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que se señalan en anexo adjunto.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019103033932575, emitido por Tesorería General de la República con fecha 30 de octubre de 2019; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Grünenthal Chilena Ltda.

NOMBRE PRODUCTO
F-15065/15 - TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg
F-15699/16 - TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg
F-8604/16 - TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
F-8611/16 - TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56 2) 2575 51 01
Informaciones: (56 2) 2575 52 01
www.ispch.cl

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTRO DE FE

Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg
(REG. ISP N° F-15065/15)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg
(REG. ISP N° F-15699/16)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
(REG. ISP N° F-8604/16)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg
(REG. ISP N° F-8611/16)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramal Long comprimidos **Recubiertos** de liberación prolongada de 50 mg, Tramal Long comprimidos **Recubiertos** de liberación prolongada de 100 mg, Tramal Long comprimidos **Recubiertos** de liberación prolongada de 150 mg, Tramal Long comprimidos **Recubiertos** de liberación prolongada de 200 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido de liberación prolongada contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg ó 200 mg de tramadol clorhidrato.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 2.5 mg de lactosa monohidrato (consulte la sección 4.4).

Para una lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
02 ABR. 2020
N° Ref.: MT 1268808/19
Firma Profesional: _____

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos **Recubiertos** de liberación prolongada
redondos, biconvexos, recubierto
Comprimido de 50 mg: color amarillo pálido
Comprimido de 100 mg: color blanco
Comprimido de 150 mg: color anaranjado pálido
Comprimido de 200 mg: color ligeramente anaranjado parduzco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

4.2 Dosis y vía de administración Posología

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe elegirse la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total diaria de 400 mg de tramadol clorhidrato.

A menos que se prescriba lo contrario, Tramal Long debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:
La dosis inicial habitual es 50-100 mg tramadol clorhidrato dos veces al día, en la mañana y la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, la dosis puede titularse hacia arriba a 150 mg ó 200 mg de tramadol clorhidrato dos veces al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg
(REG. ISP N° F-15065/15)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg
(REG. ISP N° F-15699/16)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
(REG. ISP N° F-8604/16)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg
(REG. ISP N° F-8611/16)

Población pediátrica:

Debido a las altas concentraciones de dosis, los comprimidos recubiertos de liberación prolongada no deben administrarse en niños menores de 16 años de edad.

Pacientes de edad avanzada:
En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se retrasa la eliminación de tramadol. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación deben considerarse cuidadosamente de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

En casos de insuficiencia renal severa y/o hepática severa, no se recomiendan los comprimidos de liberación prolongada Tramal Long.

Vía de administración:
Los comprimidos de liberación prolongada deben ingerirse completas, sin partirlas o masticarlas, con suficiente líquido, con o sin alimentos.

Duración de la administración:
Tramadol no debe ser administrado en ningún caso durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección 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 determinar si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

4.3 Contraindicaciones

Tramal Long está contraindicado:

- en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6.1,
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (consulte la sección 4.5.),
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento, para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

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 otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (consulte la sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos.

Tramadol tiene un bajo potencial de dependencia. 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 sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

Los comprimidos de liberación prolongada de Tramal Long contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3).
Se han observado interacciones que ponen en peligro 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 últimos 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 Tramal Long.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La administración simultánea de tramadol con medicamentos de acción depresora central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (consulte la sección4.8).

Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocanabinol) para causar convulsiones.

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotonérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. Es probable o el síndrome serotoninérgico cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis en algunos pacientes.

Otras sustancias activas conocidas por inhibir CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha analizado la importancia clínica de esta interacción (consulte la sección 4.8).

En un número limitado de estudios, la aplicación pre-o postoperatorio del antiemético Ondansetron, antagonista del receptor 5-HT3, aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.6 Fertilidad, 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. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de evidencias adecuadas acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por lo tanto, tramadol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que generalmente no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia neonatal.

Lactancia

Durante el período de la lactancia, aproximadamente 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.

Fertilidad

La vigilancia post-comercialización no sugiere un efecto de tramadol en la fertilidad. Estudios en animales no mostraron efectos de tramadol en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso si se toma a las instrucciones, tramadol puede originar efectos tales como somnolencia y mareos y, por consiguiente, afectar las reacciones de conductores y operadores de maquinaria. Esto aplica particularmente en conjunto con otras sustancias psicotrópicas, sobre todo el alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan 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
Desconocidas: no se puede calcular con base en los datos disponibles

Alteraciones cardíacas
Poco frecuentes: regulación cardiovascular (palpitación, taquicardia ~~hipotensión postural o~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~colapso cardiovascular~~). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Raras: bradicardia.

Investigaciones
Raras: aumento de presión arterial

Alteraciones vasculares
Poco frecuentes: regulación cardiovascular (~~palpitación, taquicardia,~~ hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Raras: bradicardia

Trastornos nutricionales y metabólicos
Raras: cambios de apetito

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Raras: depresión respiratoria, disnea

Si se sobrepasan las dosis recomendadas de manera considerable y otras sustancias con acción depresora central se administran concomitantemente (consulte la sección 4.5), es posible que ocurra una depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma aunque no se estableció ninguna relación causal.

Alteraciones del sistema nervioso
Muy frecuentes: vértigos
Frecuentes: cefalea, somnolencia
Raras: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsionesepileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. Las convulsiones ocurrieron mayormente tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo (consulte la sección 4.4 y 4.5).

Alteraciones psiquiátricas
Raras: alucinaciones, estado confusional, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden presentarse diversas reacciones adversas psíquicas cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y duración de la medicación). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general ánimo eufórico, en ocasiones disforia), de la actividad (generalmente supresión, en ocasiones incremento) y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej., toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede originarse dependencia farmacológica. Pueden presentarse los siguientes síntomas de síndrome de abstinencia a fármacos, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la descontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Alteraciones oculares
Raras: miosis, midriasis, visión borrosa

Alteraciones gastrointestinales
Muy frecuentes: náusea
Frecuentes: estreñimiento, sequedad bucal, vómitos
Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), diarrea.

Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo
Frecuentes: hiperhidrosis
Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p.ej., prurito, sarpullido, urticaria)

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo
Raras: debilidad motora

Alteraciones hepatobiliares
En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

Alteraciones renales y urinarias
Raras: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Alteraciones del sistema inmunológico
Raras: reacciones alérgicas (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración

Frecuentes: fatiga

4.9 Sobredosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Síntomas
En principio, en las intoxicaciones con tramadol se puede esperar un cuadro sintomatológico similar al de otros analgésicos de acción central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, perturbación del conocimiento hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

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 la naloxona como antídoto. En experimentos con animales, naloxona no ha demostrado tener efecto en las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

En el caso de una intoxicación con medicamentos orales, una descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico sólo se recomienda dentro de 2 horas después de la toma de tramadol. La descontaminación gastrointestinal en un momento más tarde puede ser útil en el caso de una intoxicación con cantidades excepcionalmente grandes o formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con Tramal Long mediante hemodiálisis o hemofiltración únicamente no es adecuado para la desintoxicación.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides; código ATC: N02 AX02.
Tramadol es un analgésico opioide 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 un aumento de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición a la morfina, en una amplia gama, las dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio, y la motilidad gastrointestinal es afectada en menor medida. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (una décima parte) - 1/6 (una sexta parte) de la de morfina.

~~Población pediátrica~~
~~Un total de 651 sujetos pediátricos en el rango de edad de 1 a 17 años, incluyendo 205 sujetos~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~menores de 5 años, fueron tratados con tramadol administrado por vía enteral o parenteral proporcionaron datos de eficacia en estudios clínicos patrocinados por los innovadores de tramadol. De estos 651 sujetos, 329 sujetos participaron en estudios aleatorizados doble ciego y 218 sujetos en estudios abiertos no controlados, los 97 sujetos restantes en estudios ciego o estudios abiertos controlados. Las indicaciones para el tratamiento del dolor fueron dolor después de una cirugía (comúnmente abdominal) en al menos 363 sujetos, dolor después de una cirugía de extracción dental en 103 sujetos, dolor debido a fracturas, quemaduras y otros traumas en 65 sujetos y condiciones dolorosas que requerían tratamiento analgésico por al menos 7 días en 113 sujetos.~~

~~A dosis individuales de hasta 2 mg/kg o dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (o 400 mg por día, lo que sea más bajo) se encontró que la eficacia de tramadol fue superior a placebo, y superior o igual a paracetamol, albumina, petidina o dosis bajas de morfina. La Taba 1 muestra un resumen de estos estudios.~~

~~Investigaciones independientes reclutaron más de 1,400 sujetos en el rango de edad de neonatos a 17 años en estudios a dosis única o múltiple de tramadol. Más de 500 sujetos recibieron dosis múltiples de tramadol, usualmente en el rango de dosis de 1 mg/kg a 2 mg/kg. Estos estudios confirmaron que la eficacia de tramadol puede disminuir con el tiempo en estas poblaciones de pacientes.~~

~~**Tabla 1: Estudios clínicos pediátricos aleatorizados, doble-ciego, observador-ciego o abiertos de tramadol realizados por innovadores**~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg
(REG. ISP N° F-15065/15)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg
(REG. ISP N° F-15699/16)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
(REG. ISP N° F-8604/16)
TRAMAL LONG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg
(REG. ISP N° F-8611/16)

ID Estudio Indicación	Edad	Dosis Tramadol HCl Tratamiento(s) Vía de administración	Sujetos N	Sujetos N_T	Eficacia analgésica
Estudio clínico aleatorizado doble ciego					
078N3-404 Dolor postoperat.	1-10a	(1) Tramadol 0.75-1 mg/kg; máximo 6 dosis/24 h; (2) Nalbufina i.m.	60	30	tramadol = nalbufina
WIS-AL-TRA-01-27 Dolor postoperat., cirugía inguinal	1-10a	(1) Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/kg DU; (2) Petidina; (3) Placebo i.v.	88	44	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg > petidina > placebo
FO-BM210 Dolor postoperat.,	2-7a	Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/kg; DI + reinyección si es necesario (máx. 6 h) i.v.	40	40	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg
WIS-AL-TRA-PCP1 Dolor postoperat.,	2-8a	(1) Tramadol 1-2 mg/kg DI; (2) Morfina 0.1-0.2 mg/kg i.v.	150	104	tramadol aproximadamente igual a la morfina
WIS-AL-TRA-02-27 Dolor después de una cirugía de extracción dental	3-8a	(1) Tramadol 1.5 mg/kg DI; (2) Placebo oral	60	31	tramadol > placebo
TRAM-PEDS-005 Dolor postoperat.	7-16a	Tramadol 1 mg/kg or 2 mg/kg DI oral	80	80	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg
Estudio clínico observador-ciego aleatorizado					
TRA-RSA-2 Dolor después de una extracción dental múltiple	3-7a	(1) Tramadol - 2 mg/kg DI; (2) Paracetamol rectal	147	72	tramadol > paracetamol

ID Estudio Indicación	Edad	Dosis Tramadol HCl Tratamiento(s) Vía de administración	Sujetos N	Sujetos N_T	Eficacia Analgésica
Estudio clínico abierto controlado					
FO-BM253 Dolor postoperat., cirugía abdominal	2-12a	(1) Tramadol 2.0 mg/kg (dosis repetidas hasta 4 mg/kg); (2) Petidina; (3) Nalbufina i.m.	75	25	tramadol > petidina > nalbufina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ID Estudio Indicación	Edad	Dosis Tramadol HCl Tratamiento(s) Vía de administración	Sujetos N	 N_T	Eficacia Analgésica
Estudio clínico abierto, no controlado					
FO-BM274 Dolor postoperat., fracturas, quemaduras, traumas	1-14a	Tramadol 0.89-2.08 mg/kg; (hasta 5 dosis, 1 sujeto con 8 dosis) i.v.	65	65	Muy buena o buena analgesia en 83.6%
WIS-AL-TRA86-04-95 Dolor postoperat.	5-12a	Tramadol 2 mg/kg (dosis repetidas hasta 8 mg/kg por día) i.v. u oral	40	40	Excelente alivio del dolor en 32.5%, muy bueno en 45.0% de los sujetos
TRAM-PEDS-008 Dolor que requiere terapia analgésica por al menos 7 días	6-16a	Tramadol 1-2 mg/kg; hasta 30 días oral	113	113	La mayoría de los sujetos habían reducido su dolor a 1 h después de la dosis

h = horas, HCl = Clorhidrato, ID = identificación, i.m. = intramuscular, i.v. = intravenoso, N = número de sujetos pediátricos tratados que proporcionaron datos de eficacia, N_T = número de sujetos pediátricos tratados con tramadol que proporcionaron datos de eficacia, postoperat. = postoperatorio, DU = dosis única, a = años.

El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y pediátricos (edad entre 1 a 17 años).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y en forma completa: la concentración sérica media máxima ($C_{máx}$) se alcanza después de 45 minutos y la biodisponibilidad es de casi el 100%. En seres humanos, alrededor de 90% de tramadol es absorbido después de la administración oral (Tramal cápsulas). La vida media de absorción es 0.38 ± 0.18 h.

Una comparación de las áreas por debajo de las curvas de concentración sérica de tramadol (AUC) después de la administración oral e i.v. muestra una biodisponibilidad de 68 ± 13% para las cápsulas de Tramal. En comparación con otros analgésicos opioides, la biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de Tramal es extremadamente elevada.

La concentración plasmática máxima se alcanza 2 horas después de la administración de las cápsulas de Tramal. Tras administrar comprimidos de liberación prolongada de Tramal Long de 100 mg, la concentración plasmática máxima $C_{máx}$ = 141 ± 40 ng/ml se alcanza después de 4.9 h; tras administrar comprimidos de liberación prolongada Tramal Long de 200 mg, $C_{máx}$ = 260

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

± 62 ng/ml se alcanza después de 4.8 h.

La farmacocinética de comprimidos y gotas orales en solución de Tramal no se distingue significativamente de aquella de las cápsulas de Tramal con respecto al grado de biodisponibilidad según es medida por AUC. Hubo una diferencia de 10% en Cmáx entre Tramal cápsulas y Tramal comprimidos. El tiempo para alcanzar Cmáx fue 1 hora para las gotas orales de Tramal, 1.5 horas para Tramal comprimidos y 2.2 horas para Tramal cápsulas lo que demuestra la rápida absorción de las formas líquidas orales.

La biodisponibilidad absoluta de Tramal supositorios es 78 ± 10%.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular (Vd, β = 203 ± 40 l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 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).

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Hasta el momento no se han comunicado interacciones clínicas relevantes.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por la vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. La vida media de eliminación t1/2, ß es de aproximadamente 6 h, independientemente de la vía de administración. En pacientes mayores a 75 años de edad, puede estar prolongada por un factor de alrededor de 1.4.

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.

La metabolización de tramadol en humanos ocurre 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. Estudios realizados en animales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

demostraron que O- desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media t1/2, β (6 voluntarios sanos) es 7.9 h (intervalos 5.4 – 9.6 h) y es básicamente similar a la de tramadol.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero puede variar considerablemente en casos aislados. Por lo general, una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml es eficaz.

~~***Población pediátrica***~~

~~Un resumen de estudios clínicos farmacocinéticos en sujetos pediátricos realizados por los innovadores de tramadol se muestra en la Tabla 2.~~

~~Se encontró que la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral a dosis única y múltiple a sujetos de entre 7 a 16 años es similar a la de adultos (ver Tabla 3).~~

~~La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración intravenosa a dosis única en sujetos de entre 1 a 8 años se encontró que era generalmente similar a la de adultos cuando se ajusta la dosis por peso corporal, con una mayor variabilidad entre sujetos pediátricos (ver Tabla 2 y Tabla 3).~~

~~Se recomienda ajustar la dosis por peso corporal para la administración de tramadol en el grupo de 1 año a 12 años.~~

~~Tabla 2: Estudios clínicos realizados por los innovadores con resultados farmacocinéticos para tramadol en sujetos pediátricos.~~

Fuente	Edad	Dosis Tramadol HCl y vía de administración	Número de sujeto	Régimen, duración
FO-PK401	2.2-5a 1.2-2.8a	2 mg/kg i.v. 2 mg/kg caudal	10 10	Dosis única [a]
FE-PK426	1.2-6.6a 5.5-12a	2 mg/kg i.v. 2 mg/kg caudal	12 5	Dosis única
WIS-AL-TRA-PCP1	2-8a	1-2 mg/kg i.v.	104	Dosis única[b]
TRAM-PEDS-001/ TRAM-PEDS-006	7-16a	1-2 mg/kg p.o.	38	Dosis única
TRAM-PEDS-007	8-15a	1-2 mg/kg p.o.	17 [c]	4 veces al día (cada 6 h), 3 días [d]

a) Sin perfiles completos de tiempos de concentración sérica.
b) Escaso muestreo.
c) Número de sujetos disponibles para evaluaciones farmacocinéticas.
d) Estudio de dosis-múltiple sin perfiles completos de tiempos de concentración sérica.
h = horas, HCl = Clorhidrato, i.v. = intravenoso, p.o. = oral, a = años.

Tabla 3: Depuración y vida media de tramadol y O-desmetiltramadol en sujetos pediátricos y adultos después de la administración oral o intravenosa.

Oral admin. [a]	7-11a Promedio (DE)		12-16a Promedio (DE)		Adults Promedio (DE)	
	Mujer (N = 7)	Hombre (N = 8)	Mujer (N = 9)	Hombre (N = 13)	Mujer (N = 10)	Hombre (N = 8)
Tramadol						
Cl/F/wt [mL/min•kg]	10.66 (1.48)	15.37 (4.20)	14.71 (4.10)	12.24 (7.85)	7.93 (2.62)	10.72 (2.04)
$t_{1/2}$ [h]	5.07 (0.71)	4.47 (0.99)	4.87 (0.72)	5.37 (1.31)	5.30 (1.03)	4.92 (0.49)
O-desmetiltramadol						
Cl/F/wt [mL/min•kg]	45.5 (14.5)	62.3 (24.3)	38.0 (14.6)	39.4 (22.9)	n.a.	n.a.
$t_{1/2}$ [h]	6.45 (1.35)	5.28 (1.50)	5.50 (0.6 0)	7.51 (1.99)	n.a.	n.a.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Oral admin.[a]	7-11a Promedio (DE)		12-16a Promedio (DE)		Adults Promedio (DE)	
	Mujer (N = 7)	Hombre (N = 8)	Mujer (N = 9)	Hombre (N = 13)	Mujer (N = 10)	Hombre (N = 8)
Admin. Intravenosa[b]	**1-7a Promedio (DE) (N = 9)**		**Adultos Promedio (DE) (N = 18)**			
Tramadol						
Cl_{tot} [mL/min•kg]	6.10 (2.48)		7.02 (1.61)			
$t_{1/2}$ [h]	6.40 (2.74)		5.73 (1.11)			
O-desmetiltramadol						
$t_{1/2}$ [h]	10.61 (8.53)		6.65 (0.99)			

a) Fuentes para los datos de administración oral: grupo de edad 7 - 11 años y 12 -16 años TRAM-PEDS-001/TRAM-PEDS-006; adultos TRAMAP PHI 002, valores de dosis-normalizados.
b) Fuentes para datos de administración intravenosa: grupo de edad 1 -7 años FE-PK426; adultos FO-PK395. Los datos son ajustados en cada caso a la misma dosis de tramadol 2 mg/kg.
admin. = administración, Cl/F/wt = depuración oral corregido peso, Cl_{tot} = depuración total, N = número de sujetos, n.a. = no disponible, DE = desviación estándar, $t_{1/2}$ = vida media de eliminación terminal, a = año(s).

Menores de 1 año de edad, sin embargo, no se han caracterizado completamente. La información de los estudios incluyendo a grupos de esta edad indica que la ruta de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 incrementa continuamente en neonatos. Se asume que los niveles de CYP2D6 como adulto se alcanzan a la edad de un año. Además, la inmadurez de los sistema de glucuronidación y funciones renales pueden resultar en una lenta eliminación y acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año de edad. La administración de tramadol a niños menores de 1 año no es indicada.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Tras la administración repetida oral y parenteral de tramadol durante 6 - 26 semanas a ratas y perros, así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores a la dosis terapéutica, se presentaron síntomas del sistema nervioso central: agitación, salivación, convulsiones y ganancia de peso disminuida. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

En ratas, dosis de tramadol desde 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

crías, manifestado por trastornos de la osificación y apertura retrasada de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos y hembras no fue afectada. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores.

En algunos de los ensayos in vitro se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos in vivo no mostraron tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado una sustancia sin efectos mutagénicos.

Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno de tramadol clorhidrato en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis, a partir de 15 mg/kg) y un aumento de la cantidad de tumores pulmonares (significativo, pero no dependiente de la dosis) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tramal Long comprimidos recubiertos 50 mg: ~~Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (E-172).~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.**

Tramal Long comprimidos recubiertos 100 mg: ~~Excipientes: hipromelosa 100.000 mPa.s, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio.~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.**

Tramal Long comprimidos recubiertos 150 mg: ~~Excipientes: hipromelosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, colorante D&C amarillo N° 10 (E-104), óxido de hierro rojo (E-172), dióxido de titanio.~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.**

Tramal Long comprimidos recubiertos 200 mg: ~~Excipientes: hipromelosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, colorante D&C amarillo N°10 (E-104), óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro café (E-172).~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.
No use TRAMAL LONG después de la fecha impresa en el estuche y blíster. La fecha de expiración se refiere al último día del mes.

Almacenar a no más de 30°C.

6.4 Precauciones especiales de eliminación

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL