

CONCEDE A MINTLAB CO. S.A. EL
REGISTRO SANITARIO F-16423/07
RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO NAXODOL SOLUCION
PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL

Nº Ref.: RF60822/07
VEY/VEY/GCHC

Resolución RW Nº 2079/07
Santiago, 18 de octubre de 2007

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de MINTLAB CO. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 42º del D.S. Nº 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **NAXODOL SOLUCION PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL**, para los efectos de su fabricación y distribución en el país, el que será fabricado por Mintlab Co. S.A., Nueva Andres Bello Nº 1940, Independencia, Santiago, Chile; el oficio Ordinario Nº 42 del 23 de Agosto de 2007; ; el acuerdo de la Trigésimo Cuarta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 27 de septiembre de 2007; el Informe Técnico respectivo; y,

CONSIDERANDO: que no presenta resultados del estudio de estabilidad con el producto fabricado por Instituto Farmacéutico Labomed S.A., autorizándose sólo a Mintlab Co. S.A. como fabricante; y,

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1741 del 01 de Octubre de 2007, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- INSCRÍBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº **F-16423/07**, el producto farmacéutico **NAXODOL SOLUCION PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL**, a nombre de MINTLAB CO. S.A., para los efectos de su fabricación y distribución en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A. ubicada en Nueva Andres Bello Nº 1940, Independencia, Santiago, Chile, quién efectuará la distribución como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada 100 mL de solución para gotas orales contiene:

Tramadol clorhidrato	10,0	g
Benzoato de sodio	0,4	g
Sacarina sodica	0,8	g
Glicerol	20,0	g

Sucralosa ✓	0,5	g
Esencia de menta I, líquida ✓	0,4	g
Agua purificada ✓	41,2	g
Macrogl 400 ✓	40,0	g

c) Periodo de Eficacia Provisorio: 24 meses, almacenado a no más de 25°C

Dejase establecido, que de acuerdo a lo señalado en punto 3 de la Resolución Exenta 1.773/06, deberá presentar los resultados del estudio de estabilidad a tiempo real, para respaldar el período de eficacia provisorio otorgado, en un plazo máximo de 2 años, a partir de la fecha de la presente resolución.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso que contiene un frasco gotario de polietileno de baja densidad (PEBD), impreso o etiquetado, con tapa de polipropileno, o un frasco de vidrio ámbar, tipo III, impreso o etiquetado, con tapa de polipropileno y gotario de polietileno, conteniendo 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 o 60 mL de solución para gotas orales, cada uno, más Folleto de Información al Paciente.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso que contiene un frasco gotario de polietileno de baja densidad (PEBD), impreso o etiquetado, o un frasco de vidrio ámbar, tipo III, impreso o etiquetado, con tapas de polipropileno y gotario de polietileno, conteniendo 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 o 60 mL de solución para gotas orales, más Folleto de Información al Paciente.

Envase clínico: Caja de cartón más etiqueta impresa que contiene 10, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500 o 1000 frascos gotario de polietileno de baja densidad (PEBD), impresos o etiquetados, con tapas de polipropileno, o 10, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500 o 1000 frascos de vidrio ámbar, tipo III, impresos o etiquetados, con tapas de polipropileno y gotario de polietileno, conteniendo 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 o 60 mL de solución para gotas orales, cada uno, más Folleto de Información al Paciente.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Medica Retenida en establecimientos tipo A

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, teniendo presente que este producto se individualizará primero con la denominación **NAXODOL**, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico **TRAMADOL CLORHIDRATO**, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 49° y 52° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y lo señalado en la Resolución Genérica N°3905/02.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento del dolor moderado a severo, tanto agudo como crónico, así como en procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos."

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Mintlab Co. S.A., se responsabilizará del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.

6.- El titular del registro sanitario, cuando corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

7.- MINTLAB CO. S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DRA. QF. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFE (S) DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
DIRECCIÓN I.S.P.
UNIDAD DE PROCESOS
CISP
ARCHIVO



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

NAXODOL®

Versión : V.01 crv

NAXODOL®
SOLUCION PARA GOTAS ORALES 100 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. DENOMINACION.

Nombre : **NAXODOL®**.
Principio Activo : Tramadol Clorhidrato.
Forma Farmacéutica : Solución para gotas orales.

**2.- PRESENTACION y COMPOSICION.**

Frasco Gotario de Polietileno de Baja Densidad (PEBD) impreso o etiquetado con tapa de polipropileno ó Frasco de Vidrio Ambar etiquetado o impreso, con tapa de polipropileno y gotario de polietileno conteniendo solución para gotas orales.

Cada mL de solución contiene:

Tramadol Clorhidrato 100 mg

~~Sacarina Sódica 8 mg~~

~~Sucralosa 5 mg~~

Excipientes: **Sacarina Sódica**, **Sucralosa**, Benzoato de Sodio, ~~Poliethylenglicol~~
Macrogol 400, **Glicerol**, Esencia de Menta 1 Líquida, Agua Purificada.

3.- CATEGORIA.

Analgésico **opioide de acción central**

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

4.- INDICACIONES

Tratamiento del dolor moderado a severo, tanto agudo como crónico así como en procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos.

4.1 USOS.

Es utilizado para aliviar el dolor moderado a severo. Dosis orales entre 50 a 200 mg alivian el dolor postoperatorio de pacientes que han sufrido diversas cirugías. También es útil para el manejo del dolor en pacientes con cáncer.

5.- POSOLOGIA.

Las dosis recomendadas en adultos y niños mayores de 17 años que no requieren un inicio rápido de la acción analgésica pueden iniciar el tratamiento con un régimen de titulación de dosis, comenzando con una dosis inicial de 25 mg al día

en la mañana, aumentando en incrementos de 25 mg cada tres días, como dosis separadas hasta alcanzar una dosis de 25 mg cuatro veces al día. Posteriormente, la dosis diaria puede incrementarse según tolerancia en 50 mg cada 3 días hasta alcanzar 50 mg 4 veces al día. Después de la titulación pueden administrarse 50 a 100 mg cada 4 a 6 horas según sea necesario. No se recomiendan dosis superiores a 400 mg al día.

Los pacientes que requieren un inicio rápido de la analgesia, y en los cuales el beneficio de un inicio rápido de la analgesia compensa el riesgo de los efectos adversos al discontinuar la droga después de altas dosis, pueden recibir dosis de Tramadol Clorhidrato de 50 a 100 mg cada 4 a 6 horas. No se recomiendan dosis superiores a 400 mg al día. Sin embargo las dosis deben ajustarse según el grado de dolor y la respuesta clínica de cada paciente. La dosificación de cualquier paciente es la que controla el dolor sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables durante un período completo de 12 horas.

La Seguridad y Eficacia de este medicamento no ha sido establecida en pacientes menores de 16 años.

1 mL = 35 gotas (en frasco de vidrio)

1 mL = 29 gotas (en frasco de PEBD)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Administración en pacientes con Daño Renal o Hepático:

La dosis de Tramadol Clorhidrato debe reducirse en pacientes con Daño Renal o Hepático, disminuyendo la frecuencia de administración.

Los pacientes con clearance de creatinina inferiores a 30 mL/minuto deben recibir una dosis oral de Tramadol Clorhidrato de 50 a 100 mg cada 12 horas, no excediendo 200 mg al día. Debido a que menos del 7% de una dosis de Tramadol Clorhidrato se remueve por hemodiálisis, los pacientes sometidos a diálisis pueden recibir su dosis normal en el día de la diálisis.

Los pacientes con cirrosis hepática pueden recibir una dosis de Tramadol Clorhidrato de 50 mg cada 12 horas.

6.- FARMACOLOGIA.

Mecanismo de Acción.

NAXODOL® es un analgésico de acción central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores opiáceos μ , δ y κ , con una mayor afinidad por el receptor μ . Otros mecanismos que pueden contribuir a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y un aumento de la liberación de 5HT.

7.- FARMACOCINETICA.**Absorción:**

La absorción por vía oral es rápida y casi completa. La biodisponibilidad media absoluta de una dosis de 100 mg es de aproximadamente un 75 %. La extensión de la absorción no se ve afectada significativamente por la administración con los alimentos.

Distribución:

El volumen de distribución es de 2,6 a 2,9 litros por kilogramo de peso corporal, en hombres y mujeres, respectivamente, después de una dosis intravenosa de 100 mg. El Tramadol cruza la barrera hematoencefálica en ratas y, posiblemente en humanos. Tramadol presenta una baja unión a proteínas (20%).

Metabolización:

Hepática. Es extensivamente metabolizado vía N- y O- demetilación, Glucuronización o sulfatación. La producción del metabolito activo mono-O-desmetiltramadol (M1) La vida media de eliminación es de aproximadamente 6,3 horas la que se eleva a 7 horas por administración de dosis múltiples y en individuos de más de 75 años.

Eliminación:

Renal: 30 % no modificada; 60 % como metabolitos.

En diálisis: 7 % de la dosis administrada se remueve a través de la hemodiálisis.

8.- INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Contraindicaciones.

NAXODOL® esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus excipientes. Se puede producir intoxicación aguda al administrarlo con:

- Alcohol.
- Hipnóticos.
- Analgésicos que actúen a nivel central.
- Opioides.
- Sustancias psicotrópicas.

Consecuentemente, está contraindicado en intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos, analgésicos opioides y psicotrópicos.

No debe administrarse NAXODOL® en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa o durante las dos primeras semanas tras su retirada. NAXODOL® no debe utilizarse durante el tratamiento de retiro de narcóticos.

Advertencias.

A dosis terapéuticas se han notificado síntomas de abstinencia con una frecuencia de 1 cada 8000, siendo menos frecuentes las notificaciones de dependencia y abuso. Debido a este potencial, debe revisarse regularmente la necesidad clínica de un tratamiento analgésico continuado.

En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento deberá realizarse durante períodos cortos y bajo estricta supervisión médica.

NAXODOL® no es adecuado como sustituto en pacientes opiáceo-dependientes y, aunque es un agonista opiáceo, no suprime los síntomas de abstinencia a la morfina.

NAXODOL® puede causar somnolencia, por lo cual es recomendable que el paciente no conduzca ni maneje máquinas mientras se administre NAXODOL®.

Precauciones.

Se han observado en algunos casos convulsiones a dosis terapéuticas. Este riesgo puede incluso aumentar con dosis que excedan el límite superior de la dosificación diaria habitual. Los pacientes con historial de epilepsia o aquellos susceptibles de convulsiones deben ser tratados con NAXODOL® únicamente en aquellos casos en que se considere estrictamente necesario. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados con NAXODOL® y medicación concomitante, que puede disminuir el umbral convulsivo.

NAXODOL® debe utilizarse con precaución en pacientes con lesión cerebral, presión intracraneal aumentada, insuficiencia hepática o renal grave, y en pacientes propensos a alteraciones convulsivas o en estado de shock.

Debe tenerse especial precaución si se tratan pacientes con depresión respiratoria, o en tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central ya que, en estos casos, no puede descartarse la posibilidad de depresión respiratoria. A dosis terapéuticas, ha sido infrecuente la notificación de casos de depresión respiratoria.

Interacción con otros Fármacos.

La administración concomitante de NAXODOL® con otras sustancias de acción central, como Anestésicos o Alcohol, puede potenciar los efectos depresores sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento simultáneo con Carbamazepina puede acortar el efecto analgésico del NAXODOL®, debido a una reducción en los niveles plasmáticos de NAXODOL® y su metabolito activo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

La administración de NAXODOL® conjuntamente con Cimetidina se asocia a una pequeña prolongación de la semivida del NAXODOL®, aunque no se considera clínicamente relevante.

NAXODOL® puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina, de Antidepresivos tricíclicos, de Fenotiazinas, Fluoxetina, Sertralina y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Se recomienda precaución al administrarlo conjuntamente con otros analgésicos opioides, Hipnóticos sedantes y tranquilizantes ya que el uso conjunto puede potenciar los efectos depresores.

Se recomienda precaución al administrarlo con inhibidores de la Monoaminoxidasa (NAXODOL® inhibe la recaptación de Norepinefrina y Serotonina), Quinidina (el uso conjunto puede incrementar las concentraciones de NAXODOL® y disminuir la concentración del metabolito M1), Propifenona (el uso conjunto puede incrementar las concentraciones de NAXODOL® y disminuir la concentración del metabolito M1).

Al administrarlo con Ritonavir se puede producir aumento de la concentración plasmática de NAXODOL® y potenciar su toxicidad.

Raramente se ha observado toxicidad digitalica tras el tratamiento combinado de Digoxina con NAXODOL®.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Uso en Embarazo y Lactancia.

Debido a la falta de evidencia adecuada para valorar la seguridad de NAXODOL® en mujeres gestantes, se recomienda no utilizar NAXODOL® durante el embarazo. Administrado antes o después del parto no afecta la contractilidad uterina.

El **tramadol clorhidrato** NAXODOL® y sus metabolitos se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna. Dado que el lactante podría ingerir alrededor del 0,1 % de la dosis administrada a la madre, se recomienda no administrar Tramadol durante la lactancia.

Uso en Pediatría.

En neonatos puede tenerse en cuenta que puede inducir alteraciones en la función respiratoria, aunque éstas no se han considerado clínicamente relevantes. La seguridad de uso en niños menores de 16 años no ha sido establecida.

9.- INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Reacciones Adversas.

La Constipación es el efecto adverso más común del NAXODOL® **tramadol clorhidrato**. En más del 10 % de los casos se han reportado náuseas y vértigo. Ocasionalmente (1 – 10 %) se han notificado vómitos, sudoración, sequedad de boca y confusión.

Raramente (menor al 1 %) pueden observarse alteraciones de la función cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estos efectos pueden producirse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes físicamente estresados. Puede producirse también cefalea, arcadas, estreñimiento, irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón) y reacciones cutáneas (prurito, rash, urticaria).

En muy raras ocasiones (menor al 0,1 %) se ha detectado astenia muscular, alteraciones del apetito, visión borrosa y micción alterada (dificultad en el flujo urinario y retención urinaria).

También en raras ocasiones se han reportado reacciones alérgicas (disnea, broncoespasmo, jadeo, enema angioneurótico) y anafilaxis.

Muy raramente se han dado casos de convulsiones epilépticas, principalmente tras la administración de dosis elevadas de NAXODOL® o de fármacos inductores de convulsiones o reductores del umbral convulsivo (antidepresivos, antipsicóticos).

También se ha descrito incremento de la presión sanguínea y bradicardia.

Se ha notificado igualmente empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Se ha notificado depresión respiratoria. Si las dosis recomendadas son notablemente excedidas y se administran de forma concomitante otros depresores centrales, puede producirse depresión respiratoria.

Es posible desarrollar dependencia, con síntomas de abstinencia similares a los producidos por los opiáceos, dando lugar a agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesis, temblor y síntomas gastrointestinales.

En casos muy aislados se ha detectado un incremento de las enzimas hepáticas, relacionadas temporalmente con la administración de NAXODOL®.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

10.- **INFORMACION TOXICOLOGICA.**

Los síntomas por sobredosis son los propios de otros analgésicos opiáceos e incluyen miosis, vómitos, colapso cardiovascular, sedición y coma, convulsiones y depresión respiratoria.

Deberán establecerse medidas de soporte, tales como mantener la función respiratoria y cardiovascular; deberá utilizarse la Naloxona para revertir la depresión respiratoria; y Diazepam para controlar las convulsiones.

NAXODOL® Tramadol clorhidrato se elimina mínimamente por hemodiálisis o hemofiltración. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda por NAXODOL® sólo mediante hemodiálisis no se considera adecuado para la desintoxicación.

El vaciamiento gástrico es útil para eliminar el fármaco no absorbido, especialmente cuando se ha tomado una formulación de liberación controlada.

En caso de intoxicación se debe conducir al paciente al centro médico más próximo y emplear las medidas de soporte.

11.- BIBLIOGRAFIA.

Martindale: The Complete Drug Reference: Electronic Version 2007.

AHFS DRUG INFORMATION Published by Society of Health-System Pharmacists, USA, 2002.

Stockley's Drug Interactions Electronic Version; 2007.

USP Drug Information; Thomson – Micromedex Ed. 2003.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL