

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA

TRAMAL LONG® comprimidos de liberación prolongada

COMPOSICION:

TRAMAL LONG® 50 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato 50 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172).

TRAMAL LONG® 100 mg

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato 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 (E172).

TRAMAL LONG® 150 mg

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato 150 mg

Excipientes: hipromelosa 100.000 m Pas, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa 6 m Pas, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol, talco, colorante D&C amarillo N° 10 (E-104), óxido de hierro rojo (E-172), dióxido de titanio.

TRAMAL LONG® 200 mg

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato 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).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Farmacodinamia

Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo, de los receptores μ , δ y κ , con una afinidad más alta por los receptor μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico es la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

Tramadol posee un efecto antitusígeno. En contraste con la morfina, las dosis analgésicas de tramadol en un amplio rango no produce depresión respiratoria. Tampoco se ve afectada la motilidad gastrointestinal. Los efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser débiles. La potencia reportada de tramadol es de 1/10 a 1/6 en relación a la morfina.

Características toxicológicas:

En algunos sistemas de prueba *in vitro* hubo evidencia de efectos mutagénicos. Estudios *in vivo* no mostraron tales efectos. De acuerdo al conocimiento adquirido hasta ahora, tramadol puede ser clasificado como no mutagénico.

Se han realizado estudios en ratas y ratones acerca del potencial tumorigénico de tramadol clorhidrato. El estudio en ratas no mostró evidencia de aumento en la incidencia de tumores que tuviera alguna relación con tramadol. En el estudio en ratones hubo aumento en la incidencia de adenomas de células hepáticas en machos (un aumento no significativo, dosis-dependiente, de 15 mg/kg hacia arriba) y un aumento de tumores pulmonares en hembras de todos los grupos de dosis (significativo, pero no dosis-dependiente).

En estudios de reproducción realizados con ratas, dosis de tramadol de 50 mg/kg/día, hacia arriba, causaron efectos tóxicos en las madres y elevaron la mortalidad neonatal. La fertilidad masculina no se vio afectada.

Después de dosis más altas (desde 50 mg/kg/día hacia arriba) las hembras presentaron una reducida tasa de embarazos. En conejos, se presentaron efectos tóxicos en las madres y anomalías esqueléticas en las crías, con dosis superiores de 125 mg/kg.

Farmacocinética

Más del 90% de tramadol es absorbido luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente de 70%, independientemente de la ingestión concomitante de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado disponible se debe, probablemente al bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso después de la administración oral es de un 30% máximo.

Después de la administración oral de 100 mg en forma líquida, la concentración plasmática máxima, C_{\max} , es de 309 ± 90 ng/ml luego de 1,2 horas. Después de la misma dosis en la forma oral la C_{\max} es de 280 ± 49 ng/ml luego de 2 horas. Tramadol posee una alta afinidad tisular ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ L). La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor de 20%.

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la placentaria. Muy pequeñas cantidades de sustancia y de su derivado O-desmetilo se encontraron en la leche materna (0,1% y 0,02% de la dosis administrada respectivamente).

La vida media de eliminación $t_{1/2, \beta}$ es de aproximadamente 6 horas, independiente de la vía de administración. En pacientes mayores de 75 años de ésta puede prolongarse por el factor de aproximadamente 1.4.

En el hombre, tramadol se metaboliza principalmente por N- y O-desmetilación y por la conjugación de los productos de la O-desmetilación con ácido glucurónico o sulfatación.

Sólo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los otros metabolitos. Hasta ahora se han encontrado (once) metabolitos en la orina. Experimentos en animales han mostrado que el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia original con un factor 2 - 4. Su vida media, $t_{1/2}$, β (6 voluntarios sanos) es 7,9 horas (rango : 5,4 - 9,6 horas) y es aproximadamente igual a la de tramadol.

Tramadol y sus metabolitos son casi completamente eliminados por vía renal. La excreción urinaria acumulativa es del 90% del total de la dosis radioactiva administrada. En casos de deterioro de la función hepática y renal la vida media puede estar prolongada. En pacientes con cirrosis hepática se ha determinado la vida media de eliminación en $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol), y en un caso extremo, de 22,3 horas y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <5 ml/min) los valores fueron de $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ horas, y en un caso extremo de 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente.

Tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéutica.

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

La biodisponibilidad absoluta de **TRAMAL LONG®** es 68% para la administración oral y alrededor de 79% para la administración rectal.

INDICACIONES

Tratamiento del dolor moderado a severo.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente.

A menos que se prescriba de otra manera, **TRAMAL LONG®** debe administrarse como sigue:

Adultos y adolescentes sobre 16 años de edad:

La dosis inicial usualmente es 100 mg dos veces al día, de preferencia en la mañana y en la noche. Si el alivio del dolor no es adecuado, la dosis puede aumentarse a 150 mg ó 200 mg dos veces al día.

Debe usarse la dosis más baja analgésicamente efectiva. La dosis diaria no debe ser superior a 400 mg. El intervalo de dosis no debe ser menor a 8 horas.

Niños:

TRAMAL LONG® no es adecuado para niños menores de 16 años.

Pacientes ancianos:

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin una manifiesta insuficiencia hepática o renal. En pacientes ancianos (sobre 75 años) la eliminación puede estar prolongada. Por lo tanto, en caso necesario los intervalos de dosis pueden ser ampliados de acuerdo a los requerimientos del paciente, en general no debe sobrepasarse los 300 mg diarios.

Insuficiencia hepática o renal / diálisis

En pacientes con insuficiencia hepática o renal severa no debe administrarse **TRAMAL LONG®**.

En casos no severos debe considerarse una prolongación del intervalo de dosificación, utilizando la menor dosis posible. No sobrepasar los 200 mg diarios en pacientes con clearance de creatinina de 10 a 30 mL/min.

En pacientes con insuficiencia hepática no severa, deberá usarse la dosis mínima posible, ampliando el intervalo de dosificación.

La experiencia en pacientes dializados ha demostrado que el tramadol sólo es removido muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración. Generalmente no es necesaria una dosificación post - diálisis para mantener la analgesia.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros, no divididos o masticados, con líquido suficiente e independiente de las comidas.

TRAMAL LONG® no debe ser administrado por un tiempo mayor que el terapéutica y absolutamente necesario. Si se requiere un tratamiento a largo plazo, se deben realizar chequeos a intervalos regulares y breves (si es necesario, con interrupciones del tratamiento) para evaluar si es necesario continuar con el tratamiento y en que dosis. Las dosis recomendadas son una pauta. En principio debe usarse la dosis más baja analgésicamente efectiva. En el tratamiento del dolor crónico se recomienda un esquema fijo de dosificación.

CONTRAINDICACIONES

TRAMAL LONG® está contraindicado en hipersensibilidad conocida al tramadol o algún excipiente y en casos de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos opioides y drogas psicotrópicas y también en pacientes que reciben inhibidores de la MAO o que los han recibido dentro de los últimos 14 días.

TRAMAL LONG® no debe ser usado en tratamiento de Síndrome de privación por narcóticos.

No usar **TRAMAL LONG®** en niños y adolescentes menores de 16 años.

PRECAUCIONES:

TRAMAL LONG® puede usarse sólo bajo una cuidadosa consideración del riesgo/beneficio y de las precauciones relevantes en:

- dependencia a opioides
- alteraciones de conciencia de origen desconocido, shock
- alteraciones del centro o la función respiratoria
- aumento de la presión intracraneana debido a trauma de la cabeza o enfermedad cerebral.

En pacientes sensibles a opiáceos el producto debe ser usado con precaución.

Se han reportado convulsiones en pacientes en terapia con tramadol a los niveles de dosis recomendadas. El riesgo puede estar aumentado cuando las dosis de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria (400 mg) recomendada.

Además, tramadol puede aumentar el riesgo de crisis convulsivas en pacientes en terapia con otros medicamentos que bajen el umbral convulsivo (ver Interacciones). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles de crisis convulsivas sólo deben ser tratados con tramadol si existen circunstancias de peso que lo justifiquen.

TRAMAL LONG® posee cierto potencial de dependencia. En tratamientos a largo plazo puede desarrollarse tolerancia, dependencia física y psíquica. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con **TRAMAL LONG®** no se recomienda.

TRAMAL LONG® no es adecuado como sustituto en pacientes opioide-dependientes. Aunque tramadol es un agonista opiáceo, no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

INTERACCIONES

La administración de inhibidores de MAO en los últimos 14 días antes del uso del opioide petidina, se han observado interacciones con riesgo vital a nivel del sistema nervioso central y respiratorio y de la función cardiovascular. No pueden descartarse las mismas interacciones entre inhibidores de MAO y **TRAMAL LONG®**.

La administración concomitante de **TRAMAL LONG®** con otras sustancias depresoras centrales, incluyendo el alcohol, agentes anestésicos, antidepresivos, opioides, fenotiazinas, hipnóticos, etc., pueden potenciar los efectos a nivel del sistema nervioso central.

Hasta ahora los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático) es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

Tramadol podría incrementar la toxicidad de digoxina y alterar el efecto de la Warfarina.

No se recomienda la combinación de tramadol con agonistas (antagonistas mixtos (ej.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina), debido a que el efecto analgésico de un agonista puro puede estar teóricamente reducido en tales circunstancias.

Tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de causar convulsiones de los inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otras drogas que bajan el umbral convulsivo. Posiblemente la fluoxetina, paroxetina y la amitriptilina podrían inhibir el metabolismo del tramadol.

Drogas que se sabe, inhiben el citocromo CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (O-desmetilación) y posiblemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. La importancia clínica de tal interacción no ha sido estudiada.

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA:

Tramadol atraviesa la placenta.

Existe poca experiencia respecto al uso de tramadol durante el embarazo. La administración de tramadol durante el embarazo puede inducir habituación en el feto y consecuentemente producir síntomas de privación en el neonato. Por lo tanto **TRAMAL LONG®** no debe ser usado durante el embarazo.

Tramadol - administrado antes o durante el parto - no afecta la contractilidad uterina. En neonatos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria.

Sólo muy pequeñas cantidades de tramadol (aprox. 0,1% de una dosis i.v.) son excretados en la leche materna. Por lo tanto tramadol no debiera usarse durante la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y EMPLEAR MAQUINARIA

Aunque se use de acuerdo a las instrucciones, **TRAMAL LONG®** puede afectar las reacciones en tal medida que se comprometa la seguridad vial, la operación de maquinaria y el trabajar sin un soporte firme. Esto se aplica especialmente cuando se inicia el tratamiento, cuando se cambia de fármaco, cuando se usa en forma concomitante con otras drogas de acción central, y particularmente, con alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

Frecuentemente (más del 10%) se han reportado náuseas y mareos.

Ocasionalmente pueden presentarse vómitos, constipación, sudoración, sequedad bucal, cefalea y embotamiento.

Raramente pueden presentarse alteraciones de la regulación cardiovascular (palpitaciones, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estos efectos adversos pueden presentarse especialmente con la administración intravenosa y en pacientes que

están físicamente estresados. También puede presentarse en raros casos irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión) y reacciones cutáneas (ejemplo: prurito, rash, urticaria).

En muy raros casos se han observado falta de fuerza, cambios en el apetito, visión borrosa y trastornos en la micción (dificultad en el paso de la orina y retención urinaria). También se han presentado en forma muy rara diversos efectos secundarios de tipo psíquico luego de la administración de **TRAMAL LONG®**, los cuales varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estos incluyen cambios de ánimo (usualmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (habitualmente represión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (ejemplo cambios en el comportamiento en lo que se refiere a toma de decisiones, trastornos de la percepción).

En muy raros casos se ha reportado, además, reacciones alérgicas (ejemplo: disnea, broncoespasmo, sibilancia, edema angioneurótico) y anafilaxis.

También se ha reportado en muy raros casos un empeoramiento del asma, pero no se ha establecido una relación causal.

Se han reportado casos aislados de convulsiones epileptiformes. Estas se produjeron principalmente después de la administración de altas dosis de tramadol o después de la administración concomitante con drogas que bajan el umbral convulsivo o que por sí mismas inducen convulsiones cerebrales (ejemplo: antidepresivos o neurolépticos).

En muy raros casos se ha reportado un aumento en la presión sanguínea y bradicardia.

Se ha reportado depresión respiratoria. La depresión respiratoria se puede producir si se administran dosis que excedan considerablemente las dosis recomendadas y si se administran otros depresores centrales en forma concomitante.

Se puede desarrollar dependencia. Pueden presentarse síntomas de privación similares a lo que se producen durante una privación opiácea, tales como agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y síntomas gastrointestinales.

En casos aislados se ha reportado un aumento de los valores de enzimas hepáticas en conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol.

Además puede incrementar la creatinemia, disminuir la hemoglobinemia e inducir proteinuria.

SOBREDOSIS

Síntomas

En principio, es de esperar que los síntomas de intoxicación con tramadol sean similares a aquellos otros analgésicos de acción central (opioides); éstos, en particular, incluyen miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos de conciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria (hasta paro respiratorio).

Tratamiento

Se recomiendan medidas generales de emergencia, en orden a mantener permeable la vía respiratoria (aspiración), mantener la respiración y circulación dependiendo de los síntomas. El estómago debe ser vaciado induciendo el vómito (paciente consciente) o por lavado gástrico. El antídoto a usar para la depresión respiratoria es naloxona. En animales de experimentación la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En tales casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa.

Tramadol se elimina en forma mínima desde el suero por diálisis. Por lo tanto un tratamiento con hemodiálisis o hemofiltración por sí solo no es el adecuado para desintoxicar.

PRESENTACION

TRAMAL LONG® se presenta como:

TRAMAL® LONG 50 mg =	Comprimidos de liberación prolongada – Estuche con 10 y 20 comprimidos
TRAMAL® LONG 100 mg =	Comprimidos de liberación prolongada – Estuche con 10 comprimidos
TRAMAL® LONG 150 mg =	Comprimidos de liberación prolongada – Estuche con 10 comprimidos
TRAMAL® LONG 200 mg =	Comprimidos de liberación prolongada – Estuche con 10 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera del alcance de los niños.
Almacenar a temperatura ambiente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Información científica **TRAMAL LONG®**
Grünenthal GmbH, Alemania
Septiembre 1999.