

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPP - A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DALEREST[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

TRAMADOL

3 FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Solución (inyectable)

Formulación: La ampolleta contiene:

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Vehículo cbp	2 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Dolor moderado a severo. Está indicado en los procesos dolorosos agudos o crónicos [fracturas, luxaciones, infarto agudo del miocardio, cáncer, dolor neuropático, etcétera]. Puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica. Medicación analgésica postoperatoria y para evitar el dolor causado por procedimientos de exploración diagnóstica.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El Tramadol es un analgésico opioide que actúa centralmente. Es un agonista puro no selectivo en receptores μ , δ y κ de opioides con una mayor afinidad por el receptor μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son inhibición de la recaptura neuronal de noradrenalina y mejoramiento de la liberación de serotonina.

El Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraste con la morfina las dosis analgésicas de Tramadol, dentro de un amplio rango, no tienen efecto depresor respiratorio. Asimismo la movilidad gastrointestinal es afectada con menor intensidad. Los efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves.

Más de 90% del Tramadol es absorbido después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor de 70% independientemente de la ingestión concomitante de alimentos.

La diferencia entre el Tramadol absorbido y el no metabolizado disponible probablemente se debe al bajo efecto del primer paso. El efecto del primer paso después de la administración oral es de 30% como máximo.

Después de la administración oral de 100 mg en forma líquida la concentración pico en plasma $C_{máx}$ es 309 ± 90 ng/mL después de 1.2 horas. Después de la misma dosis en forma sólida oral la $C_{máx}$ es 280 ± 49 ng/mL después de 2 horas. Tramadol tiene una elevada afinidad tisular ($V_d \beta = 203 \pm 40$ L). El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor de 20%. El Tramadol atraviesa las barreras hemoencefálica y placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas de la sustancia y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0.1 y 0.02% respectivamente de la dosis aplicada).

La vida media de eliminación ($t_{1/2} \beta$) es de 6 horas aproximadamente independientemente de la vía de administración. En pacientes mayores de 75 años se puede prolongar por un factor de aproximadamente 1.4.

En humanos el Tramadol es metabolizado principalmente por medio de las vías N y O-desmetilación y por conjugación de los productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Solamente el O-desmetiltramadol es activo farmacológicamente. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han encontrado once metabolitos en la orina. Experimentos en animales han demostrado que el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia original por un factor de 2-4. Su vida media $t_{1/2} \beta$ (6 voluntarios sanos) es de 7.9 horas (rango de 5.4 a 9.6 horas) y es aproximadamente la del Tramadol.

El Tramadol y sus metabolitos son excretados casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulada es de 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En casos de funciones hepática y renal deterioradas la vida media puede prolongarse ligeramente. En pacientes con cirrosis hepática se han determinado vidas medias de eliminación de 13.3 ± 4.9 horas (Tramadol) y 18.5 ± 9.4 horas (O-desmetiltramadol) en un caso extremo 22.3 y 36 horas respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (eliminación de creatinina < 5 mL/min) los valores fueron 11 ± 3.2 horas y 16.9 ± 3 horas en un caso extremo 19.5 horas y 43.2 horas respectivamente.

El Tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéutica. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis pero varía considerablemente en casos aislados. Usualmente es eficaz una concentración sérica de 100–300 ng/mL.

6. CONTRAINDICACIONES

No usar **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** en casos de:

Hipersensibilidad conocida al fármaco. Intoxicaciones agudas con alcohol, hipnóticas, analgésicos opioides y psicotrópicos.

Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO), ni en aquellos que los hayan recibido dentro de los últimos 14 días (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

No usar Tramadol para el tratamiento de retiro de narcóticos. El Tramadol se debe usar solamente después de una consideración cuidadosa de la relación riesgo/beneficio y de las precauciones relevantes en:

- Dependencia de opioides.
- Desórdenes de la conciencia de origen desconocido, shock, etc.
- Desórdenes del centro o la función respiratoria.
- Aumento de la presión intracraneal debida a lesiones en la cabeza o enfermedades cerebrales.

En pacientes sensibles a opioides, el Tramadol se debe usar con precaución.

Se han reportado convulsiones en pacientes que recibieron Tramadol a los niveles de dosis recomendadas. El riesgo se puede incrementar cuando las dosis de Tramadol exceden el límite máximo recomendado de dosis diaria (400 mg). Además el Tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que reciben otros medicamentos que disminuyen el umbral para crisis epilépticas (véase Interacciones medicamentosas y de otro género). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a convulsiones sólo deberán ser tratados con Tramadol en circunstancias necesarias. El Tramadol tiene un bajo potencial de dependencia. Su uso a largo plazo puede desarrollar tolerancia o dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia a abuso o dependencia de fármacos el tratamiento con Tramadol sólo se debe llevar a cabo por periodos breves bajo estricta supervisión médica.

Tramadol no es apropiado como sustituto de medicación en pacientes dependientes de opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide no puede suprimir los síntomas de retiro de morfina.

Tramadol no es apropiado para usarse en pacientes menores a 1 año.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Aún cuando se use de acuerdo con las instrucciones, **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** puede afectar las reacciones al grado de perjudicar la seguridad al conducir, operar maquinaria y trabajar sin pleno dominio.

Esto se aplica particularmente al inicio del tratamiento, cambio de otros productos medicinales a Tramadol, administración con otros fármacos que actúan centralmente y en particular, al combinarlo con alcohol.

Riesgo de suicidio:

No prescribir Tramadol en pacientes con tendencias suicidas o propensos a la adicción. Este medicamento se debe prescribir con precaución en pacientes que toman tranquilizantes o medicamentos antidepresivos, así como, en los pacientes que consumen alcohol en exceso y que sufren de trastorno emocional o depresión.

La prescripción prudente de Tramadol es esencial para el uso seguro de este medicamento.

En pacientes que están deprimidos, se debe considerar el uso de analgésicos no narcóticos.

Han ocurrido muertes relacionadas con el uso de Tramadol en pacientes con antecedentes previos de trastornos emocionales, así como antecedentes de uso indebido de tranquilizantes, alcohol y otras drogas activas en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Síndrome de Serotonina:

El uso de productos con Tramadol, pueden desarrollar un síndrome serotoninérgico que puede ser peligroso para la vida del paciente. El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso de productos de Tramadol, particularmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como Inhibidores de la Recaptura de Serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, IMAO y triptanos, así como con fármacos que alteren el metabolismo de Tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

Interacción con el Sistema Nervioso Central:

Tramadol puede tener efectos acumulativos cuando se usa en combinación con alcohol, otros opiáceos o drogas ilícitas que causan depresión del SNC.

Riesgo de sobredosis:

Los pacientes que toman Tramadol deben ser advertidos de no exceder la dosis recomendada por su médico. Tomar productos con Tramadol en dosis excesivas, ya sea solos o en combinación, con otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol, es una de las causas de las muertes relacionadas con este producto.

Algunas muertes han ocurrido como consecuencia de la ingestión accidental de cantidades excesivas de Tramadol solo o en combinación con otros medicamentos.

En el tratamiento de una sobredosis, se debe prestar atención primaria para mantener una ventilación adecuada, junto con el tratamiento de apoyo general.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Si durante el embarazo fuera necesaria la analgesia con opioides, su uso debe restringirse a dosis únicas de **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE**. Durante el embarazo se debe evitar la administración de **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** a largo plazo ya que, atraviesa la barrera placentaria y pueden ocurrir síntomas de retiro en el neonato debido a su habituación. Cuando se administra antes o durante el parto, el **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** no afecta la contractilidad uterina. En los neonatos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que usualmente no son clínicamente relevantes.

En la leche materna sólo se excretan cantidades muy pequeñas de **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** (aproximadamente 0.1% de una dosis IV). Por consiguiente, es recomendable evitar el uso de **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** durante la lactancia, a menos que de acuerdo con el juicio del médico, sea absolutamente indispensable.

Después de una administración única de **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** usualmente no es necesario interrumpir la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se utilizan las siguientes frecuencias estimadas: Frecuentes $\geq 10\%$, ocasionales = 1-10%, raras ocasiones = 0.001-1%, en casos aislados $< 0.001\%$.

Se han reportado náuseas y mareos con frecuencia (más del 10%).

Ocasionalmente (1-10%) puede ocurrir vómito, estreñimiento, sudoración, resequedad bucal, cefalalgia y aturdimiento.

En raras ocasiones ($< 1\%$) se pueden presentar efectos sobre el aparato cardiovascular (palpitación, taquicardia, hipotensión postural o colapso). Estos efectos adversos pueden ocurrir especialmente en la administración intravenosa y en pacientes físicamente tensos. A demás se puede presentar irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, indigestión gaseosa) y reacciones cutáneas (por ejemplo prurito, erupción y urticaria).

Se ha observado también debilidad motora, cambios en el apetito, visión borrosa y desórdenes de micción (dificultad en el paso de orina y retención urinaria).

También pueden ocurrir diversos efectos psíquicos secundarios después de la administración de Tramadol que varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estos incluyen cambios de estado de ánimo (usualmente elación y ocasionalmente sólo disforia); cambios en la actividad (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognoscitiva y sensorial (por ejemplo, comportamiento en las decisiones, desórdenes de percepción). Se han reportado reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncospasmo, jadeo, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Puede ocurrir en raras ocasiones un empeoramiento del asma aún cuando no se ha establecido una relación causal.

Se han reportado en raras ocasiones convulsiones epileptiformes.

Han ocurrido principalmente después de la administración de dosis elevadas de Tramadol o después de tratamiento concomitante con fármacos que pueden disminuir el umbral de crisis epilépticas o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales (por ejemplo antidepresivos o neurolépticos).

En muy raras ocasiones se han reportado casos de aumento de la presión arterial y bradicardia.

Se han reportado casos de depresión respiratoria. Se puede presentar depresión respiratoria si se exceden considerablemente las dosis recomendadas y se administran concomitantemente otras sustancias que inducen depresión central. Se puede desarrollar dependencia.

Pueden ocurrir los siguientes síntomas de reacciones de retiro, similares a los que ocurren durante retiro de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y síntomas gastrointestinales.

En casos aislados se ha reportado incremento de los valores de enzimas hepáticas con el uso terapéutico de Tramadol.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia,

presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Las posibles consecuencias graves de sobredosis de Tramadol son la depresión respiratoria y la muerte.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

En casos de medicación simultánea con IMAO, incluyendo la etapa post-tratamiento con éstos, durante 14 días, se han observado interacciones sobre la función respiratoria, cardiovascular y del SNC.

También con el uso de Tramadol y petidina se han observado interacciones graves sobre el sistema nervioso central y la función respiratoria y cardiovascular.

La administración concomitante de Tramadol con otras sustancias depresoras centrales, incluyendo el alcohol, puede intensificar los efectos sobre el SNC.

A la fecha los resultados de estudios farmacocinéticos han demostrado que existen pocas probabilidades de que la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor de enzimas) pueda dar lugar a interacciones clínicamente relevantes.

La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor de enzimas) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción del **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE**.

No es recomendable la combinación de agonistas/antagonistas mezclados (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina y pentazocina) y Tramadol puesto que el efecto analgésico de un agonista puro teóricamente puede reducirse en dichas circunstancias.

El Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial de ISRS, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que disminuyen el umbral para causar convulsiones.

Inhibidores CYP2D6 y CYP3A4: La administración concomitante de CYP2D6 y/o CYP3A4 inhibidores tales como quinidina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina (Inhibidores de CYP2D6), y ketoconazol y eritromicina (Inhibidores de CYP3A4), pueden reducir el aclaramiento metabólico del Tramadol, aumentando el riesgo de eventos adversos graves, incluyendo convulsiones y síndrome de la serotonina.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado a la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En algunos sistemas de prueba *in vitro* hubo evidencias de efectos mutagénicos. Estudios *in vivo* no mostraron efectos. De conformidad con el conocimiento que se tiene hasta ahora el Tramadol se puede clasificar como no mutagénico.

El estudio en ratas no mostró evidencia de algún incremento de la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio en ratones se observó una mayor incidencia de adenomas en células hepáticas en animales macho (un incremento dependiente de la dosis no significativo de 15 mg/kg en adelante) y un incremento en tumores pulmonares en hembras de todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis).

En estudios de reproducción en ratas las dosis de Tramadol de 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en las madres y elevaron la mortalidad de los neonatos. En la progenie ocurrió retardo en forma de desórdenes de osificación y apertura retrasada de vagina y ojos. La fertilidad de los machos no fue afectada. Después de dosis elevadas (de 50 mg/kg/día en adelante) las hembras mostraron un menor porcentaje de gravidez.

En conejos se observaron efectos tóxicos en las madres con dosis de 125 mg/kg/día en adelante, así como anormalidades esqueléticas en la progenie.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intramuscular o Intravenosa.

Dosis: La dosis se debe ajustar a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente en forma individual.

DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE se debe administrar a adultos y adolescentes mayores de 12 años como sigue:

PRESENTACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS ÚNICA	DOSIS DIARIA
DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE 100 mg/2 mL	Intramuscular	IM: 1 Ampolleta	Hasta 4 ampolletas
	Intravenosa	IV Directa: 1 Ampolleta (administración lenta o diluida en solución) IV Infusión: 1-2 Ampolletas para infusión en el período horario determinado.	

Si no se obtiene un alivio adecuado del dolor entre 30 y 60 minutos después de una sola dosis de 50-100 mg de sustancia activa se podrá administrar una segunda dosis de 50 mg.

En casos de dolor severo con probabilidad de una mayor demanda se puede administrar como dosis inicial la dosis única más elevada (100 mg de Tramadol).

Dependiendo del dolor el efecto dura de 4 a 8 horas. En general no es necesario exceder 400 mg de Clorhidrato de tramadol al día. Sin embargo para el tratamiento de dolor por tumores y dolor postoperatorio severo es posible que se requieran dosis mucho más elevadas.

Para el tratamiento de dolor postoperatorio severo el alivio del dolor a demanda puede requerir dosis aún mayores en las primeras horas. En general durante 24 horas no son necesarias más que las dosis normales.

Insuficiencia hepática y renal/diálisis: En casos de dolor agudo no es necesario un ajuste de dosis ya que en estos casos el Tramadol se administra en pocas ocasiones. No se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa. En casos menos severos se debe considerar la prolongación del intervalo de dosis.

Pacientes geriátricos: En casos de dolor agudo no es necesario un ajuste de dosis ya que en estos casos el Tramadol se administra en pocas ocasiones.

En pacientes menores de 75 años sin alteraciones hepáticas ni renales que presenten dolor crónico, usualmente no es necesario realizar un ajuste de dosis. En pacientes ancianos (más de 75 años) la eliminación se puede prolongar, por lo tanto en caso necesario, los intervalos de dosis se pueden ampliar de conformidad con los requerimientos del paciente.

DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE:

La dosis única para niños entre 1 y 11 años es de 1 a 2 mg de Clorhidrato de tramadol por kg de peso corporal. Por lo general debe elegirse la dosis que resulte más baja. No se excederá de 8 mg/kg en 24 h ó 400 mg/kg en 24 h.

En este caso los 100 mg de Tramadol en solución para inyección se diluyen en agua inyectable.

La siguiente tabla muestra las concentraciones al diluir la ampolla completa de **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE**.

TRAMADOL	AGUA INYECTABLE	CONCENTRACIONES
2 mL de Tramadol	2 mL	25.0 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	4 mL	16.7 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	6 mL	12.5 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	8 mL	10.0 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	10 mL	

		8.3 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	12 mL	7.1 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	14 mL	6.3 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	16 mL	5.6 mg de Tramadol/mL
2 mL de Tramadol	18 mL	5.0 mg de Tramadol/mL

Ejemplo: Se pretende administrar 1.5 mg de Clorhidrato de tramadol por kg de peso corporal de un paciente que pesa 45 kg. Esto requiere 67.5 mg de Clorhidrato de tramadol.

Por consiguiente se diluyen 2 mL de **DALEREST® (F.F. SOLUCIÓN) INYECTABLE** para inyección en 4 mL de agua inyectable. Esto da lugar a una concentración de 16.7 mg de Clorhidrato de tramadol por 1 mL.

Entonces se administran 4 mL (aproximadamente 67 mg de Clorhidrato de tramadol) de la solución diluida.

Nota: En un principio se debe seleccionar la dosis más baja que alivie el dolor. En el tratamiento de dolor crónico se recomienda un programa de dosis fija.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas: Estos incluyen miosis, vómito, colapso cardiovascular desórdenes de la conciencia hasta coma convulsiones y depresión respiratoria hasta paro respiratorio.

Tratamiento: Aplicar las medidas generales de emergencia para mantener abierto el tracto respiratorio (aspiración). **El antídoto para depresión respiratoria es naloxona.** En experimentos en animales la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En tales casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa.

La hemodiálisis no es apropiada para la desintoxicación, ya que por este procedimiento el Tramadol se elimina en cantidades mínimas.

15. PRESENTACIONES

Caja con 3 y 5 ampolletas de 100 mg/2 mL.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Evitar su uso en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

La aplicación IV debe realizarse lentamente.

No se use en el embarazo ni la lactancia.

No se administre a menores de 1 año.

No se deje al alcance, ni a la vista de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.

Emiliano Zapata No. 72, Col. Portales,
C.P. 03300, Deleg. Benito Juárez,
D.F., México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 188M2008 SSA IV