



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-516-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Febrero de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000225-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000225-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ULTRAGESIC® CB y nombre/s genérico/s TRAMADOL CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 19/07/2018 12:49:35, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 19/07/2018 12:49:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 19/07/2018 12:49:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 19/07/2018 12:49:35.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000225-18-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.02.05 12:57:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.05 12:57:39 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

ULTRAGESIC® CB TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg Cápsulas blandas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es ULTRAGESIC® CB y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar ULTRAGESIC® CB
- 3- ¿Cómo tomar ULTRAGESIC® CB?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES ULTRAGESIC® CB Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

ULTRAGESIC® CB contiene tramadol, un analgésico de acción central de tipo opioide que alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y del cerebro. Estas células nerviosas disminuyen la intensidad de la sensación de dolor, una función natural que es aumentada por tramadol.

Este medicamento está indicado en el tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

2- ANTES DE TOMAR ULTRAGESIC® CB

No tome ULTRAGESIC® CB si

- Es alérgico al tramadol o a cualquier otro componente del producto u opioides.

- Si sufre intoxicaciones agudas originadas por alcohol, medicamentos para el sueño, analgésicos u otros medicamentos psicótrópos (medicamentos que actúan sobre el estado de ánimo y las emociones).
- Está tomando inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), que son medicamentos para el tratamiento de la depresión, o si los ha tomado en los últimos 15 días antes del tratamiento con ULTRAGESIC® CB.
- Padece epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- Está embarazada o en período de lactancia.
- Abusa o es dependiente de drogas.

ULTRAGESIC® CB no debe utilizarse para el tratamiento del síndrome de abstinencia.

Tenga especial cuidado:

Tramadol puede producir dependencia física y psíquica en el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados; pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado; en estos casos no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento; la administración de tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia si usted es un paciente previamente dependiente de opioides u otras sustancias.

Informe a su médico si usted tiene dependencia previa a opiáceos, pues puede provocarle una recaída.

La terapia a largo plazo en los estados dolorosos crónicos no deberá llevarse a cabo salvo indicaciones estrictamente circunscriptas por su médico.

Su médico decidirá la duración del tratamiento y las pausas a intercalar eventualmente en el curso del mismo, dado que no puede excluirse totalmente una eventual farmacodependencia.

Debe informar a su médico si usted:

- Piensa que tiene dependencia de otros analgésicos potentes (opioides);
- Presenta disminución del nivel de consciencia (si piensa que se va a desmayar);
- Se encuentra en estado de shock (un signo de este estado puede ser el sudor frío);
- Si presenta un aumento de la presión intracraneal (por ejemplo después de un traumatismo craneoencefálico o enfermedades que afectan al

- cerebro);
- Si tiene dificultad para respirar;
 - Si es epiléptico o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de sufrir convulsiones puede aumentar;
 - Si tiene alguna enfermedad de hígado o de riñón.
 - Si tiene algún dolor abdominal agudo

Se han notificado casos de crisis epilépticas en pacientes que estaban tomando tramadol a la dosis recomendada. El riesgo puede aumentar cuando la dosis de tramadol excede la dosis máxima diaria recomendada (400 mg).

Tenga en cuenta que:

ULTRAGESIC® CB no debe utilizarse en niños menores de 16 años.

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepáticas graves, no está recomendada la administración de tramadol. En insuficiencias moderadas deberá considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática que esté clínicamente manifiesta. En pacientes de edad más avanzada (>75 años) deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Debe informar a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo los adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales.

Tramadol puede interactuar con los siguientes medicamentos:

- Sustancias depresoras centrales incluyendo alcohol, tranquilizantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos como morfina y codeína
- Carbamazepina (antiepiléptico),
- Ondansetrón (para prevenir las náuseas).
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO, antidepresivos),
- Quinidina (antiarrítmico),
- Inhibidores del citocromo P2D6 tales como paroxetina, fluoxetina y amitriptilina (para el tratamiento de la depresión);
- Inhibidores de CYP3A4 tales como ketoconazol (antimicótico), eritromicina (antibiótico), digoxina, warfarina (anticoagulantes);
- Neurolépticos, mezcla de agonistas/antagonistas (por ejemplo,

buprenorfina, nalbufina, pentazocina).

No consuma alcohol durante el tratamiento con ULTRAGESIC® CB, ya que el alcohol puede intensificar los efectos del tramadol.

Los alimentos no influyen sobre el efecto de ULTRAGESIC® CB.

Existe muy poca información disponible sobre la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no debe usar ULTRAGESIC® CB si está embarazada.

Los tratamientos crónicos durante el embarazo pueden causar síndrome de abstinencia en el niño tras el parto.

Generalmente, el uso de tramadol no está recomendado durante la lactancia. Pequeñas cantidades de tramadol son excretadas en leche materna. En tratamientos con dosis únicas, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Pregunte a su médico si puede conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con ULTRAGESIC® CB. Es importante que antes de conducir o utilizar máquinas, observe como le afecta este medicamento. No conduzca ni utilice máquinas si siente sueño, mareo, tiene visión borrosa o ve doble, o tiene dificultad para concentrarse. Tenga especial cuidado al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos.

3- ¿CÓMO TOMAR ULTRAGESIC® CB?

Siga exactamente las instrucciones de administración de ULTRAGESIC® CB indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico

La dosis debe ser ajustada a la intensidad del dolor y su sensibilidad individual. Normalmente se debe usar la menor dosis posible que produzca alivio del dolor. No tome más de 400 mg de tramadol al día.

A menos que su médico le haya dado instrucciones distintas, la dosis recomendada es:

Adultos y niños mayores de 16 años es de 1-2 cápsulas blandas (50 – 100 mg de tramadol) hasta 4 veces por día.

En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) la eliminación de tramadol puede ser lenta. Si este es su caso, su médico podría recomendarle

prolongar los intervalos de dosificación. La dosis límite en pacientes mayores de 75 años es de 300 mg diarios.

Si padece alguna enfermedad grave de hígado o riñón, el tratamiento con tramadol no está recomendado. Si padece trastornos moderados de hígado o riñón su médico podría prolongar los intervalos de dosificación, debiendo reducirse a 50 a 100 mg cada 12 horas.

Las cápsulas de ULTRAGESIC® CB se administran por vía oral. Trague las cápsulas enteras sin dividir las ni masticarlas y con suficiente líquido.

Puede tomar ULTRAGESIC® CB tanto con el estómago vacío como con las comidas.

Tramadol no debe ser administrado 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 médico cuidadoso y en breves intervalos.

Si olvidó tomar ULTRAGESIC® CB:

Si olvidó tomar ULTRAGESIC® CB es probable que el dolor vuelva a aparecer. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, simplemente continúe usando ULTRAGESIC® CB como lo ha estado haciendo hasta el momento.

Si interrumpe el tratamiento con ULTRAGESIC® CB:

Si interrumpe o finaliza el tratamiento con ULTRAGESIC® CB demasiado pronto, es probable que el dolor reaparezca. Si desea interrumpir el tratamiento debido a los efectos adversos, consulte a su médico.

Si tomó más ULTRAGESIC® CB del que debe:

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe consultar al médico inmediatamente si presenta síntomas de una reacción alérgica tales como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta y/o dificultad para tragar y sarpullido junto con dificultad para respirar.

- Con mayor frecuencia pueden presentarse: mareos y náuseas.
- Con frecuencia pueden manifestarse: dolor de cabeza, adormecimiento, fatiga, vómitos, constipación, sequedad bucal y sudoración.
- Con poca frecuencia pueden presentarse: latidos cardiacos fuertes y/o rápidos, sensación de mareo o colapso, arcadas, molestias gastrointestinales (pesadez, sensación de plenitud), diarrea y reacciones cutáneas (picazón, erupción cutánea, urticaria).
- Raramente pueden aparecer: reacciones alérgicas (dificultad para respirar, silbidos en el pecho, hinchazón de la piel) y shock (fallo circulatorio repentino), latido lento del corazón, presión arterial aumentada, sensaciones anormales (picazón, hormigueo, entumecimiento), temblor, crisis epilépticas, tirones musculares, movimientos descoordinados, pérdida transitoria de la consciencia (síncope), trastornos del habla, crisis epilépticas (que se producen principalmente tras el uso de dosis elevadas de tramadol o cuando se ha tomado de forma simultánea otro medicamento que pueda inducir las), cambios en el apetito, alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad, pesadillas, cambios del estado de ánimo (euforia, irritabilidad), cambios en la actividad (disminución y aumento) y disminución de la percepción cognitiva y sensorial (alteraciones de los sentidos y de la percepción que pueden conducir a errores de juicio), dependencia al fármaco (si se usa durante periodos de tiempo prolongados), visión borrosa, dilatación excesiva de las pupilas (midriasis), contracción de las pupilas (miosis), respiración lenta, falta de aire (disnea), debilidad muscular, dificultad o dolor al orinar, menos cantidad de orina de lo

normal (disuria)

Se ha informado de la aparición de casos de empeoramiento del asma, sin embargo no se ha establecido si fueron causados por tramadol. Si se exceden las dosis recomendadas o si se toma de forma concomitante con otros medicamentos que deprimen la función cerebral se puede producir una disminución de la frecuencia respiratoria.

Cuando se interrumpe el tratamiento de forma brusca, puede aparecer síndrome de abstinencia; este síndrome se caracteriza por sensación de agitación, ansiedad, nerviosismo y/o temblores. Usted podría encontrarse hiperactivo, tener dificultad para dormir o presentar problemas en la digestión y en el tránsito intestinal. Muy pocas personas sufren ataques de pánico, alucinaciones, percepciones inusuales como picazón, sensación de hormigueo, entumecimiento y zumbido en los oídos (acúfenos). Muy raras veces han sido detectados más síntomas inusuales del sistema nervioso central como confusión, delirios, cambio de percepción de la personalidad (despersonalización), y cambio en la percepción de la realidad (desrealización) y delirios de persecución (paranoia).

- Muy raramente pueden alterarse los valores de las enzimas hepáticas (aumento).
- Se han notificado casos de disminución del azúcar en sangre aunque no se ha podido establecer con qué frecuencia.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

También puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30 °C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:

El principio activo de ULTRAGESIC® CB es tramadol clorhidrato.

Los demás componentes son: Propilenglicol, Povidona, Polietilenglicol, Gelatina, Sorbitol/Sorbitan, Glicerina y Colorante rojo allura FD&C N°40 (CI 16035).

Presentación:

ULTRAGESIC® CB x 10: Caja conteniendo 1 blíster por 10 cápsulas blandas.

ULTRAGESIC® CB x 20: Caja conteniendo 2 blísters por 10 cápsulas blandas.

ULTRAGESIC® CB x 30: Caja conteniendo 3 blísters por 10 cápsulas blandas.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Polo Industrial Ezeiza, Canelones y Puente del Inca, Parcela 35, Carlos Spegazzini, Ezeiza, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

**IBSME/RES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**

Fecha de última revisión:

firma
Digital

FLORES Karina Andrea

firma
Digital
anmat
Monte Verde S.A
Asuntos Regulatorios

PROYECTO DE PROSPECTO

ULTRAGESIC® CB TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg Cápsulas blandas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene:

Tramadol clorhidrato 50,0000 mg
Excipientes: Propilenglicol, Povidona, Polietilenglicol, Gelatina,
Sorbitol/Sorbitan, Glicerina, Colorante rojo allura FD&C N°40 (CI 16035), c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Analgésico opioide.
Clasificación ATC: N02AX02

INDICACIONES

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Tramadol es un analgésico 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 la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen ningún efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 - 1/6 de la de morfina.

Farmacocinética

Absorción: Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral.

Distribución: La vida media de distribución es de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular. La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 µg/ml). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica.

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).

Metabolismo: La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar 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. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2\beta}$ del metabolito es 7,9 horas (rango 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol. La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Hasta el momento, no se han comunicado interacciones clínicas relevantes.

Eliminación: Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ 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 $11 \pm 3,2$ h y $16,9 \pm 3$ h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ es aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, ULTRAGESIC® CB, debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Normalmente, la dosis inicial de ULTRAGESIC® CB es de 50-100 mg (1 ó 2 cápsulas) seguida de 50 ó 100 mg cada 6-8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria total de 400 mg (8 cápsulas).

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Forma de administración:

Las cápsulas se deben tomar enteras, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

ULTRAGESIC® CB no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con ULTRAGESIC®

CB, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- En situaciones de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótopos,
- En pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días,
- En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento,

ULTRAGESIC® CB no debe utilizarse para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

ADVERTENCIAS

ULTRAGESIC® CB puede administrarse, únicamente con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver interacciones), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver posología), ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

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 otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver interacciones).

ULTRAGESIC® CB sólo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epilépticas, si los beneficios superan los riesgos.

ULTRAGESIC® CB debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas *in vitro* han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

PRECAUCIONES

Dependencia:

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. 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 medicamentos, ULTRAGESIC® CB sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Embarazo:

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, ULTRAGESIC® CB no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar ULTRAGESIC® CB durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Fertilidad:

No se ha notificado que tramadol tenga algún efecto sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre

la fertilidad.

Interacciones:

ULTRAGESIC® CB no debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver contraindicaciones).

Se han observado interacciones que son peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con 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 tramadol.

La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables 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 originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo: clonus espontáneo, clonus ocular inducible con agitación y diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonia y temperatura corporal por encima de 38° C. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento de la RIN (Razón Internacional Normalizada) con hemorragias mayores y equimosis.