



033-24/CNFV/DFV/DNFD

10 de julio de 2024

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD Y PACIENTES



De: **MGTER. URIEL B. PÉREZ M.**

Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RIESGO DE INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA GRAVE ENTRE WARFARINA Y TRAMADOL

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), publicó en su sitio web que recibió un reporte forense tras la muerte de un paciente que falleció a causa de una hemorragia cerebral después de un tratamiento simultáneo de warfarina con tramadol.

La coadministración de warfarina y tramadol puede causar una interacción medicamentosa nociva que puede elevar el Índice Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) y provocar hematomas y sangrados graves, que en algunos pacientes podrían ser fatales. El INR es un índice que nos indica el tiempo que tarda en coagularse la sangre de una persona.

El forense expresó su preocupación por el hecho de que la interacción entre la warfarina y el tramadol no fuera bien conocida y enfatizó la necesidad de informar sobre esta interacción a los profesionales de la salud.

La warfarina es un antagonista de la vitamina K derivado de cumarinas usado en la prevención y tratamiento de coágulos sanguíneos. Se utiliza para prevenir la embolia en la cardiopatía reumática y la fibrilación auricular y después de la inserción de válvulas cardíacas protésicas. También se utiliza en la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa y la embolia pulmonar y en el tratamiento de los ataques isquémicos transitorios.

La warfarina tiene un índice terapéutico estrecho, lo que significa que se requiere cuidado al tomar medicamentos recetados conjuntamente debido a la posibilidad de interacciones que podrían llevar a un mayor riesgo de sangrado.

La información del producto de warfarina aprobada para Reino Unido recomienda a los profesionales de la salud que consulten la información (inserto) de cualquier medicamento concomitante nuevo para obtener orientación específica sobre el uso con warfarina y si es necesario un ajuste de dosis o un control terapéutico.

El tramadol es un analgésico opioide no selectivo que actúa como agonista de los receptores opioides mu, delta y kappa. El resumen de las características del producto tramadol para Reino Unido establece que se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con derivados cumarínicos como la warfarina debido a los reportes de aumento del INR con hemorragia importante y hematomas en algunos pacientes. Si bien el riesgo de hemorragia importante con el tratamiento con warfarina es poco frecuente, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de tramadol.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados 3 productos farmacéuticos que contienen warfarina (Cuadro N°1) y 38 productos que contiene tramadol solo o en combinación (Cuadro N°2).

Cuadro N°1: Medicamentos registrados en Panamá con el principio activo warfarina

Nombre del producto	Principios activos	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Apo-Warfarina 5 mg Tabletas	Warfarina	Apotex Inc, de Canadá	82786
Warfarina 5 mg Tabletas	Warfarina	Taro Pharmaceutical Industries LTD, de Israel	72314
Arfarin 5 mg Tabletas	Warfarina	Aurochem Laboratories PVT/LTD, de India	65803

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 10 de julio de 2024.

Cuadro N°2: Medicamentos registrados en Panamá con el principio activo tramadol solo o en combinación

Nombre del producto	Principios activos	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Enantyum Plus 75 mg/25 mg Comprimidos Recubiertos con Película	Dexketoprofeno (trometamol) + tramadol clorhidrato	Menarini- Von Heyden GMBH, de Alemania	97238
Onemer DT 10mg-25mg / 1mL Solución Inyectable I.M., I.V. (Infusión)	Ketorolaco de trometamina + clorhidrato de tramadol	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. de México	201148
Matrix Comprimidos Recubiertos	Paracetamol + Tramadol clorhidrato	Laboratorios Rowe S.R.L. de República Dominicana	76065
Salpifar DT 37.5 mg/325 mg Tableta	Tramadol + Paracetamol	Laboratorios Pisa S.A. de C.V., de México	201184
Adorlan Comprimidos	Tramadol (HCl) + diclofenaco sódico	Tecnandina S.A., de Ecuador	82646
Tranofen Raven (Acetaminofén 325mg, tramadol Clorhidrato 37.5mg) tabletas recubiertas	Acetaminofén + Tramadol	Laboratorios Raven, S.A., de Costa Rica	105260
Zaldiar Comprimidos Recubiertos	Tramadol HCl + Paracetamol	Tecnandina S.A., de Ecuador	64610
Tramadol Clorhidrato Solución Inyectable 100 mg/2 ml	Tramadol clorhidrato	Laboratorio Biosano, S.A., de Chile	201681
Dicasen Comprimidos	Diclofenaco sódico + tramadol clorhidrato	Farmacéutica Paraguaya S.A., de Paraguay	101715
Tramal 50 mg Cápsulas	Tramadol HCl	Tecnandina S.A., de Ecuador	36877
Tramadol Clorhidrato Calox 50 mg cápsulas	Tramadol clorhidrato	Calox de Costa Rica, S.A., de Costa Rica	76957
Tramal Long 50 mg Tabletas Recubiertas de Liberación Prolongada	Tramadol clorhidrato	Tecnandina S.A., de Ecuador	116188
Antaar 50 mg Cápsulas	Tramadol clorhidrato	Calox de Costa Rica, S.A., de Costa Rica	114599
Doloforte Denk 37.5 mg / 325 mg Comprimidos Recubiertos con Película	Tramadol clorhidrato + paracetamol	Denk Pharma GMBH & CO. KG, de Alemania	97305
Tramal 50 (50 mg/ mL) Solución Inyectable I.M./I.V./S.C	Tramadol clorhidrato	Grünenthal G.M.B.H., de Alemania	64232



Tramadol Clorhidrato 100 mg/2 mL Solución Inyectable I.M., I.V., S.C.	Tramadol clorhidrato	Vitalis S.A.C.I Planta 8, de Colombia	113971
Tramadol Clorhidrato 100 mg/2 mL Solución Inyectable I.M., I.V., S.C., Infusión I.V.	Tramadol clorhidrato	Laboratorio Sanderson S.A., de Chile	76772
Dalivium Tramax Tabletas Recubiertas	Dexketoprofeno (trometamol) + tramadol clorhidrato	Gutis LTDA., de Colombia	113661
Enantyum Plus 75 mg/25 mg Granulado para Solución Oral	Dexketoprofeno (trometamol) + tramadol clorhidrato	E-Pharma Trento S.P.A., de Italia	111970
Pisazol 100 mg/2 mL Solución Inyectable I.M., I.V., S.C.	Tramadol clorhidrato	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. de México	111438
TraceT/ 325 mg/ 37.5 mg/ Comprimidos	Tramadol clorhidrato + Paracetamol	Medipan, S.A, de Panamá	93367
Traparcin 37.5 mg/325 mg Comprimidos	Tramadol clorhidrato + Paracetamol	Ferrer Internacional, S.A., de España	109745
Zafin Comprimidos Recubiertos	Tramadol clorhidrato + Paracetamol	Laboratorios Saval S.A., de Chile	90142
Matrix D Comprimidos	Tramadol clorhidrato + diclofenaco sódico	Laboratorios Rowe S.R.L. de República Dominicana	109161
Tramadol Normon 100 mg/ 2 mL Solución Inyectable y para Perfusión EFG	Tramadol hidrocioruro	Laboratorios Normon S.A., de España	62396
Tramal 100 (100 mg / 2 mL) Solución Inyectable I.M., I.V., S.C., Infusión I.V.	Tramadol clorhidrato	Grünenthal GMBH, de Alemania	60138
Tradoxil 50 mg Cápsulas	Tramadol clorhidrato	Novoswiss Pharmaceuticals, S.A., de Guatemala	75990
Adorlan Forte Comprimidos	Tramadol clorhidrato + diclofenaco sódico	Tecnandina S.A., de Ecuador	106520
Mabron 100 mg/ 2 mL Solución Para Inyección O Infusión, I.M, I.V.	Tramadol clorhidrato	Medochemie LTD, de Chipre	106493
Tramnor P 37.5 mg/325 mg Comprimidos Recubiertos con Película	Tramadol hidrocioruro + Paracetamol	Laboratorios Normon S.A., de España	106228
Doloran (Tramadol Clorhidrato 100 mg/mL) Solución Oral	Tramadol clorhidrato	Laboratorios Raven, S.A., de Costa Rica	105832
Tramal 100 mg/mL Solución Gotas Orales	Tramadol clorhidrato	Tecnandina S.A., de Ecuador	51139
Tramadol Normon 50 mg Cápsulas EFG	Tramadol clorhidrato	Laboratorios Normon S.A., de España	57671
Tranofen Raven (Acetaminofén 325 Mg, Tramadol Clorhidrato 37,5 mg) Tabletas Recubiertas	Tramadol clorhidrato + Paracetamol	Laboratorios Raven, S.A., de Costa Rica	105260
Tramadol 50 mg MK Cápsulas	Tramadol clorhidrato	Tecnoquímicas, S. A., de Colombia	104973
Dromadol Forte Tabletas	Tramadol clorhidrato + diclofenaco sódico	Richam Internacional, S.A., de Guatemala	104854
Doloran 50 (Tramadol Clorhidrato 50 mg) Cápsulas	Tramadol clorhidrato	Laboratorios Raven, S.A., de Costa Rica	104780
Tramadol + Acetaminofén 37.5 Mg/325 mg MK Tabletas Recubiertas	Tramadol clorhidrato + Paracetamol	Tecnoquímicas, S. A., de Colombia	87406

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 10 de julio de 2024.

A la Fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a incrementos del INR con la coadministración de tramadol y warfarina.

Sin embargo, desde 2014 a la fecha, hemos recibido 25 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a tramadol en las que se describen las siguientes reacciones adversas: Bradicardia, mareos, náuseas, cefalea, angustia, vómitos, hipotensión, diaforesis, dolor torácico, palpitaciones, disnea, somnolencia, debilidad, debilidad muscular, calambres, boca seca, gastritis, tos, diarrea, dolor de estómago, temblor e hipo persistente.

Con respecto a la warfarina, no hemos recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población informamos lo siguiente:

A los profesionales de la salud:

- ❖ La warfarina es un antagonista de la vitamina K derivado de la cumarina que tiene un índice terapéutico bajo, por lo que se debe seguir teniendo precaución al prescribir warfarina junto con otros medicamentos, para minimizar el riesgo de interacciones medicamentosas.
- ❖ Pregunte a sus pacientes cuales son los medicamentos que están tomando actualmente.
- ❖ Tenga en cuenta el aumento del INR cuando se utilizan warfarina junto a tramadol debido al riesgo de hematomas y sangrado importantes que podrían poner en peligro la vida del paciente.
- ❖ Consulte la información del producto de cualquier nueva terapia concomitante para obtener orientación específica sobre el uso con warfarina y considere si es necesario ajustar la dosis de warfarina.
- ❖ Considere si es necesario un control adicional del INR al iniciar el tratamiento con tramadol u otro medicamento concomitante.
- ❖ Asegúrese de que los pacientes estén conscientes de la necesidad de buscar atención médica si observan signos de un sangrado importante.
- ❖ Se debe tener precaución si se prescribe tramadol junto con otros anticoagulantes derivados de la cumarina, como acenocumarol.
- ❖ Consulte en la Sección de Alertas y Comunicados de la Página Web del Ministerio de Salud, la siguiente nota de seguridad de medicamentos:
 - **Para Warfarina:**
 1. Nota de seguridad de medicamentos N° 0221/CNFV/DFV/DNFD de 12 de diciembre de 2017, titulada: "La Organización Mundial de la Salud (WHO) informa sobre alerta de seguridad de la red Medsafe de Nueva Zelanda referente al uso de antivirales de acción directa con warfarina".
 2. Nota de seguridad de medicamentos N° 0146/CNFV/DFV/DNFD de 26 de octubre de 2017, titulada: "Miconazol: gel oral de venta libre contraindicado en pacientes que toman warfarina, actualización de la información de seguridad".
 3. Nota de seguridad de medicamentos N° 015/CNFV/DFV/DNFD de 20 de marzo de 2017, titulada: "Riesgo de interacciones potencialmente graves con los principios activos miconazol tópico (incluyendo gel oral) y warfarina".
 4. Nota de seguridad de medicamentos N° 005/CNFV/DFV/DNFD de 15 de marzo de 2017, titulada: "Reportes de calciflaxis relacionados al uso de Warfarina".



5. Nota de seguridad de medicamentos N° 097/CNFV/DFV/DNFD de 19 de julio de 2016, titulada: "Warfarina: aumento y disminución de efectos terapéuticos debido a interacciones medicamentosas".
 6. Nota de seguridad de medicamentos N° 0557/CNFV/DFV/DNFD de 26 de mayo de 2014, titulada: "Dabigatrán: Estudio de la FDA de pacientes de Medicare que encontró menor riesgo de derrame cerebral y muerte con dabigatrán en comparación con warfarina".
- **Para Tramadol:**
 1. Nota de seguridad de medicamentos N° 0130/CNFV/DFV/DNFD de 18 de octubre de 2017, titulada: "La autoridad de medicamentos de Nueva Zelanda informa sobre el uso de tramadol durante la lactancia".
 2. Nota de seguridad de medicamentos N° 032/CNFV/DFV/DNFD de 15 de mayo de 2017, titulada: "Medicamentos con codeína y tramadol: restringir el uso en niños y no recomendar su uso en la lactancia materna".
 3. Nota de seguridad de medicamentos N° 010/CNFV/DFV/DNFD de 12 de enero de 2016, titulada: "Riesgo de depresión respiratoria asociado al clorhidrato de tramadol".
 4. Nota de seguridad de medicamentos S/N de 1 de enero de 2009, titulada: "Información sobre abuso y dependencia a tramadol".

A los pacientes

- ❖ Warfarina puede interaccionar con algunos medicamentos, como el tramadol, lo que aumenta el riesgo de sangrado.
- ❖ Debe buscar atención médica si experimenta alguno de los siguientes síntomas:
 - hemorragia nasal prolongada (más de 10 minutos)
 - Sangre en el vómito, esputo (flema), heces u orina
 - hematomas graves o inexplicables
 - sangrado severo de las encías
 - dolores de cabeza inusuales (dolores de cabeza con visión borrosa, dificultad para hablar, pérdida de movimiento, sensación de malestar, convulsiones, pérdida del conocimiento, mareos)
 - Mujeres que experimentan sangrado abundante o aumentado durante su período menstrual o cualquier otro sangrado vaginal abundante
- ❖ Informe a su médico, enfermera y farmacéutico que está tomando warfarina y lleve consigo su tarjeta de alerta de anticoagulantes en todo momento.
- ❖ Informe a su médico, enfermera y farmacéutico, todos los medicamentos que esté tomando actualmente.
- ❖ No tome ningún medicamento nuevo sin consultarlo antes con su médico o farmacéutico.
- ❖ No deje de tomar warfarina sin consultarlo primero con su médico.

Industria Farmacéutica:

- ❖ Solicitamos a los laboratorios fabricantes, la actualización de sus monografías e insertos con la información de seguridad relacionada a esta interacción.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de



contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). En línea <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/warfarin-be-alert-to-the-risk-of-drug-interactions-with-tramadol>>. Consultado: 10 de julio de 2024.
2. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 10 de julio de 2024

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras de Medicamentos de referencia en materia de Farmacovigilancia.

ED/MD-----Última línea-----

