



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **4030**

BUENOS AIRES, 27 ABR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016434-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de para la Especialidad Medicinal denominada TRAMADOLTEN PLUS / PARACETAMOL - TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, PARACETAMOL 325 mg - TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg; aprobada por Certificado N° 56.628.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A. N. M. A. T.*

*"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"*

## DISPOSICIÓN N° 4030

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRAMADOLTEN PLUS / PARACETAMOL - TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, PARACETAMOL 325 mg - TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg, aprobada por Certificado N° 56.628 y Disposición N° 1278/12, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 55 a 102.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"*

DISPOSICIÓN N° **4030**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1278/12 los prospectos autorizados por las fojas 55 a 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.628 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

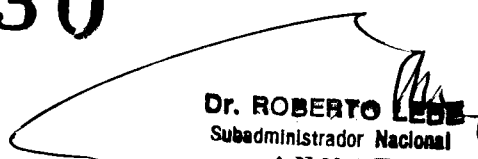
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016434-16-3

DISPOSICIÓN N°

**4030**

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4030** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.628 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRAMADOLTEN PLUS / PARACETAMOL - TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, PARACETAMOL 325 mg - TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1278/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008105-11-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 8211/14.	Prospectos de fs. 55 a 102, corresponde desglosar de fs. 55 a 70.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 56.628 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **27.ABR. 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-016434-16-3

DISPOSICIÓN N°

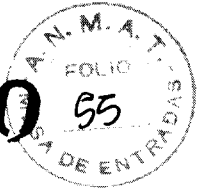
**4030**

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

4030



PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN PLUS, PARACETAMOL/TRAMADOL CLORHIDRATO

PÁGINA 1 de 16

**PROYECTO DE PROSPECTO**

27 ABR. 2017

**TRAMADOLTEN PLUS**

**PARACETAMOL**

**TRAMADOL CLORHIDRATO**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada  
Argentina

Industria

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: Paracetamol 325 mg, Tramadol clorhidrato 37,5 mg.  
Excipientes: Almidón pregelatinizado - Ácido esteárico - Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Polietilenglicol 6000, Silicato de aluminio potásico - Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910).

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico opioide.

**INDICACIONES**

TRAMADOLTEN PLUS está indicado para el alivio del dolor moderado a severo.

El uso de TRAMADOLTEN PLUS debería estar restringido a aquellos pacientes cuyo dolor moderado a severo requiera la combinación de tramadol y paracetamol.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades Farmacodinámicas**

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ , y  $\kappa$  con una afinidad más alta por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y aumento de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene un efecto respiratorio depresivo. De manera similar, la motilidad gastrointestinal no es modificada. Los efectos cardiovasculares por lo general son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo a un sexto de

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

aquella de la morfina. El preciso mecanismo de las propiedades analgésicas de paracetamol se desconoce y puede involucrar efectos centrales y periféricos.

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Generales

El tramadol se administra como racemato, y tanto las formas [-] como [+] del tramadol y M1 se detectan en la circulación. En la Tabla 1 se muestra la farmacocinética del tramadol y paracetamol en plasma después de la administración oral de un comprimido combinado de tramadol/paracetamol. El tramadol tiene una absorción más lenta y una vida media más prolongada en comparación con el paracetamol.

Después de una dosis oral única de un comprimido combinado de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), las concentraciones plasmáticas máximas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 µg/ml (paracetamol) se alcanzan después de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol), respectivamente. Las vidas medias de eliminación promedio  $t_{1/2}$  son 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 2,5 h (paracetamol).

Los estudios farmacocinéticos con dosis únicas y múltiples del comprimido combinado de tramadol/paracetamol en voluntarios no mostraron interacciones medicamentosas significativas entre ambos principios activos.

**Tabla 1:** Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$ SD) de los enantiómeros (+)- y (-) del tramadol y M1 y paracetamol después de una dosis oral única de un comprimido combinado de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) en voluntarios

Parámetro	(+) - Tramadol	(-) - Tramadol	(+) - M1	(-) - M1	Paracetamol
$C_{max}$ (ng/ml)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
$T_{max}$ (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	0,9 (0,7)
CL / F (ml/min)	588 (226)	736 (244)	--	--	365 (84)
$t_{1/2}$ (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

Para el paracetamol,  $C_{max}$  se midió como µg/ml.

#### Absorción

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

El clorhidrato de tramadol tiene una biodisponibilidad absoluta media de aproximadamente el 75% después de la administración de una dosis oral única de 100 mg de comprimidos de tramadol. La concentración plasmática máxima media de M1 y tramadol racémico luego de la administración de dos comprimidos combinados de tramadol/paracetamol se produce aproximadamente después de dos y tres horas, respectivamente, luego de la dosis en adultos sanos.

La absorción oral del paracetamol después de la administración del comprimido combinado tramadol/paracetamol es rápida y casi completa, y ocurre principalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas del paracetamol ocurren dentro de la hora, y no se ven afectadas por la coadministración con tramadol.

### ***Efecto de los alimentos***

La administración oral del comprimido combinado de tramadol/paracetamol junto con los alimentos no tiene un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas máximas ni sobre la extensión de la absorción del tramadol o el paracetamol, de manera que el comprimido combinado de tramadol/paracetamol se puede tomar independientemente de las comidas.

### ***Distribución***

El volumen de distribución del tramadol fue de 2,6 y 2,9 L/kg en pacientes masculinos y femeninos, respectivamente, después de una dosis intravenosa de 100 mg. La unión del tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20%.

El paracetamol parece distribuirse ampliamente en la mayoría de los tejidos corporales, con excepción de las grasas. Su volumen aparente de distribución es de alrededor de 0,9 L/kg.

Una parte relativamente pequeña (~20%) del paracetamol se une a la proteína plasmática.

### ***Metabolismo***

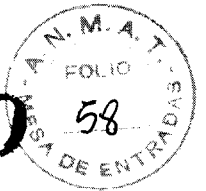
Los perfiles de concentración plasmática para el tramadol y su metabolito M1 medidos luego de administrar el comprimido combinado de tramadol/paracetamol a voluntarios no mostraron cambios significativos en comparación con la administración de tramadol solo.

Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en la orina como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis se excreta como metabolitos. Las principales vías metabólicas parecen ser N- y O- desmetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. El tramadol se metaboliza extensivamente por varias vías, que incluyen CYP2D6.

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal





El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado mediante una cinética de primer orden e incluye tres vías separadas de principios:

- a) conjugación con glucurónido;
- b) conjugación con sulfato; y
- c) oxidación por vía enzimática del citocromo P450.

### **Eliminación**

El tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. Las vidas medias de eliminación plasmática de tramadol y M1 racémicos son aproximadamente de seis a siete horas, respectivamente. La vida media de eliminación plasmática del tramadol racémico aumentó de aproximadamente seis horas a siete horas con la dosificación múltiple del comprimido combinado de tramadol/paracetamol.

La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es un poco más corta en los niños y algo más prolongada en los neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina del cuerpo principalmente mediante la formación de conjugados de glucurónido y sulfato en un modo dependiente de la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin alteraciones en la orina.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

A menos que se indique lo contrario, TRAMADOLTEN PLUS debe administrarse de la siguiente manera:

#### **Adultos y niños de más de 16 años**

La dosis única máxima de TRAMADOLTEN PLUS es de 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según se requiera para aliviar el dolor, hasta un máximo de 8 comprimidos por día.

El uso de TRAMADOLTEN PLUS se debe restringir a pacientes en quienes el dolor moderado a severo se considera que requiere una combinación de tramadol y paracetamol.

El intervalo de dosis no debe ser menos de seis horas.

La dosis debe ser ajustada en forma individual de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

Bajo ninguna circunstancia, se debe administrar TRAMADOLTEN PLUS durante un período más prolongado que el estrictamente necesario. Si el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con TRAMADOLTEN PLUS es requerido como resultado de la naturaleza y severidad de la

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

enfermedad, entonces se debe realizar un control regular y cuidadoso (con interrupciones en el tratamiento, cuando fuera posible), a fin de evaluar si es necesaria la continuación del tratamiento.

El TRAMADOLTEN PLUS puede administrarse independientemente de los alimentos.

#### Uso Pediátrico (niños de menos de 16 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del comprimido combinado de tramadol/paracetamol en la población pediátrica.

#### Uso en personas mayores de 65 años de edad

No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o farmacocinética entre los pacientes de  $\geq 65$  años de edad y los pacientes más jóvenes.

Se pueden usar las dosis habituales aunque se debe observar que en voluntarios de más de 75 años de edad, la vida media de eliminación de tramadol aumentó en un 17% después de la administración oral. En pacientes de más de 75 años de edad, se recomienda que el intervalo mínimo entre las dosis no sea menor a 6 horas, debido a la presencia de tramadol.

#### Uso en Insuficiencia Renal

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $< 10$  ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 10 y 30 ml/min), la dosis se debe aumentar cada 12 horas. Como tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodiálisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-diálisis para mantener la analgesia.

#### Uso en Insuficiencia Hepática

En pacientes con deterioro hepático severo, no se debe usar TRAMADOLTEN PLUS. En casos moderados, se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de la dosis.

#### CONTRAINDICACIONES

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

TRAMADOLTEN PLUS no debe ser administrado a pacientes que previamente han demostrado hipersensibilidad al tramadol, al paracetamol, a cualquier otro componente de este producto o a opioides.

También está contraindicado en casos de intoxicación aguda con alcohol, sustancias hipnóticas, narcóticas, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas.

TRAMADOLTEN PLUS no debería ser administrado a pacientes que estén recibiendo IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) o dentro de las dos semanas posterior a su retiro.

Deterioro hepático severo.

Epilepsia no controlada por tratamiento.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Convulsiones

Se han informado casos de convulsiones en pacientes que recibieron tramadol dentro del rango recomendado de dosis. Los informes espontáneos posteriores a la comercialización indican que el riesgo de que se produzcan convulsiones aumenta con dosis de tramadol superiores al rango recomendado. El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (anorexígenos o antidepresivos ISRS), antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos (por ejemplo, ciclobenzaprina, prometazina, etc.) u opioides.

La administración de tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman: inhibidores de la MAO, neurolépticos u otras drogas que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, en aquellos con antecedentes de convulsiones o en pacientes con reconocido riesgo de convulsiones (tal como trauma encefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones en el SNC). En caso de sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

### Reacciones anafilactoides

Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a la codeína y otros opioides pueden tener mayor riesgo y por lo tanto no deben recibir TRAMADOLTEN PLUS.

### Depresión respiratoria

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

4

Administrar TRAMADOLTEN PLUS con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran grandes dosis de tramadol junto con medicamentos anestésicos o alcohol, puede producirse depresión respiratoria. Tratar dichos casos de igual manera que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, usar con precaución ya que puede precipitar las convulsiones.

#### Uso con depresores del SNC

TRAMADOLTEN PLUS debe utilizarse con precaución y en menores dosis cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC, tales como alcohol, opioides, agentes anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes.

#### Aumento de la presión intracraneana o trauma encefálico

TRAMADOLTEN PLUS debe usarse con precaución en pacientes con aumento de la presión intracraneana o lesiones en la cabeza.

#### Uso en pacientes opioide-dependientes

TRAMADOLTEN PLUS no debe utilizarse en pacientes opioide-dependientes. Se ha demostrado que el tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que previamente habían sido dependientes de otros opioides.

#### Uso con alcohol

Los pacientes alcohólicos crónicos pueden tener un mayor riesgo de hepatotoxicidad debido al uso excesivo del paracetamol.

#### Abstinencia

Pueden aparecer síntomas de abstinencia si se discontinúa abruptamente el tratamiento con TRAMADOLTEN PLUS, similar a aquellos que ocurren con la abstinencia a opioides de la siguiente manera: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. También se han informado, con muy poca frecuencia, ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales en el SNC con la discontinuación abrupta del clorhidrato de tramadol. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de abstinencia pueden revertirse disminuyendo gradualmente el medicamento.

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



Raramente se han reportado casos de dependencia y abuso.

#### Uso con inhibidores de la MAO e inhibidores de la recaptación de serotonina

Usar TRAMADOLTEN PLUS con gran precaución en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa. El uso concomitante de tramadol con inhibidores de la MAO o ISRSs aumenta el riesgo de eventos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome de serotonina.

#### Uso en enfermedades renales

TRAMADOLTEN PLUS no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 ml/min). En pacientes con *clearance* de creatinina entre 10 y 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosificación de TRAMADOLTEN PLUS se aumente para no exceder los 2 comprimidos cada 12 horas.

Como tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodiálisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-diálisis para mantener la analgesia.

#### Uso en enfermedades hepáticas

No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con deterioro severo de la función hepática.

#### Insuficiencia suprarrenal

Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides. La insuficiencia suprarrenal puede presentarse con síntomas y signos no específicos, incluyendo náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y baja presión de la sangre. Se pueden probar otros opioides, ya que se informaron algunos casos en que con el uso de un opioide diferente no hubo recurrencia de la insuficiencia suprarrenal. La información disponible no puede identificar ningún opioide en particular que esté asociado con más probabilidad de generar una insuficiencia suprarrenal.

#### Deficiencia de andrógenos

El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, lo que conduce a la deficiencia de andrógenos; que puede manifestarse como libido disminuida, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Los pacientes que presentan síntomas de deficiencia de andrógenos deben realizarse una evaluación de laboratorio.

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



**PRECAUCIONES GENERALES**

No debe excederse la dosis recomendada de TRAMADOLTEN PLUS.

TRAMADOLTEN PLUS no debe coadministrarse con otros productos que contengan tramadol o paracetamol.

**INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN****Uso con Inhibidores de la MAO e Inhibidores de Recaptación de Serotonina**

Se informó interacción con inhibidores de la MAO para algunas drogas de acción central.

En casos aislados hubo informes de Síndrome Serotoninérgico en una conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs) y triptanos. Los signos de Síndrome Serotoninérgico pueden ser, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonías y diarrea.

**Uso con Carbamazepina**

La administración concomitante de clorhidrato de tramadol y carbamazepina produce un significativo aumento en el metabolismo del tramadol. Los pacientes que toman carbamazepina pueden tener un efecto analgésico significativamente menor debido al componente de tramadol de TRAMADOLTEN PLUS.

**Uso con Quinidina**

El tramadol es metabolizado a M1 por CYP2D6. La administración concomitante de quinidina y tramadol produce un aumento en las concentraciones de tramadol. Se desconocen las consecuencias clínicas de estos hallazgos.

**Uso con compuestos similares a la Warfarina**

Según sea médicamente adecuado, debe realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administra TRAMADOLTEN PLUS y estos agentes concomitantemente, debido a informes de un aumento de INR en algunos pacientes.

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

**Uso con Inhibidores de CYP2D6**

Estudios de interacción medicamentosa *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6, tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina, podría causar cierta inhibición del metabolismo del tramadol.

**Uso con Inhibidores de CYP3A4**

Tal como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de tal interacción.

**Uso con Cimetidina**

No se ha estudiado la administración concomitante del comprimido combinado de tramadol/paracetamol y cimetidina. La administración concomitante de tramadol y cimetidina no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del tramadol.

**Uso con Alcohol**

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer que la conducción de vehículos y el uso de maquinarias sean peligrosos. Evite la ingesta de bebidas alcohólicas y de productos medicinales que contengan alcohol.

**Uso con Opiodes agonistas-antagonistas (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)**

Disminución del efecto analgésico por el efecto bloqueador competitivo en los receptores, con el riesgo de ocurrencia del síndrome de abstinencia.

**Uso con otros Derivados Opioides**

Incluyendo drogas antitusivas y tratamientos sustitutos, benzodiazepinas y barbitúricos, aumentaron el riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en casos de sobredosis.

**Uso con otros depresores del Sistema Nervioso Central**

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

Tales como otros derivados opioides (incluyendo drogas antitusivas y tratamientos sustitutos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, drogas antihipertensivas de acción central, talidomida y baclofeno.

Estas drogas pueden causar una mayor depresión central. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer que la conducción de vehículos y el uso de maquinarias sean peligrosos.

#### DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

##### *Combinación de tramadol/paracetamol*

No se han efectuado estudios en animales ni en laboratorio sobre el producto combinado (tramadol y paracetamol) para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o el deterioro de la fertilidad.

No se observaron efectos teratogénicos relacionados con la droga en la progenie de ratas tratada por vía oral con la combinación de tramadol y paracetamol. Se mostró que el producto combinado de tramadol/paracetamol es embriotóxico y fetotóxico en ratas con una dosis tóxica para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), 8,3 veces la dosis máxima humana, pero no fue teratogénica con este nivel de dosis. La toxicidad para el embrión y el feto consistió en un aumento de costillas supernumerarias y disminución del peso fetal. Las dosis tóxicas menores y menos severas para la madre (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) no produjeron toxicidad para el embrión ni para el feto.

##### *Tramadol clorhidrato*

##### **Carcinogenicidad/Mutagenicidad**

Se observó un aumento ligero pero estadísticamente significativo en dos tumores murinos comunes –pulmonar y hepático– en un estudio de carcinogenicidad en ratones, en particular en ratones de edad avanzada (a los que se les administró hasta 30 mg/kg por vía oral durante aproximadamente dos años, aunque el estudio no se efectuó con la Dosis Máxima Tolerada). No se considera que este hallazgo sugiere un riesgo para el ser humano. No se produjo tal hallazgo en un estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas.

El tramadol no fue mutagénico en los siguientes ensayos: prueba de Ames de activación microsómica de *Salmonella*, ensayo de células mamíferas CHO/HPRT, ensayo en linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), pruebas de mutación letal dominante en ratones, prueba de aberración cromosómica en hámsters chinos y pruebas de micronúcleo de médula ósea en ratones y hámsters chinos.

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



Se obtuvieron resultados débilmente mutagénicos en presencia de activación metabólica en el ensayo de linfoma de ratón y prueba de micronúcleo en ratas. En general, el peso de la evidencia de estas pruebas indica que el tramadol no implica un riesgo genotóxico para los humanos.

#### **Deterioro de la Fertilidad/Efecto sobre la Reproducción**

No se observaron efectos sobre la fertilidad para el tramadol con niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg en ratas machos y 75 mg/kg en ratas hembras.

Se evaluó el tramadol en estudios peri- y post-natales en ratas. La progenie de las ratas que recibía niveles de dosis orales (alimentación por sonda) de 50 mg/kg o superiores presentaron disminuciones en el peso, y la supervivencia de las crías disminuyó en una etapa temprana de la lactancia con 80 mg/kg (6 a 10 veces la dosis máxima humana). No se observó toxicidad para la progenie de ratas que recibían 8, 10, 20, 25 ó 40 mg/kg. En este estudio se observó toxicidad materna con todos los niveles de dosis de tramadol, pero los efectos sobre la progenie fueron evidentes sólo con niveles más altos de dosis, en los cuales la toxicidad materna fue más severa.

#### **Embarazo y Lactancia**

Se ha demostrado que el tramadol pasa a través de la placenta.

No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo. Se recomienda no administrar TRAMADOLTEN PLUS a mujeres en período de lactancia debido a que no se ha estudiado su seguridad en lactantes y recién nacidos.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS**

TRAMADOLTEN PLUS puede deteriorar las capacidades mentales o físicas que se requieren para llevar a cabo tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinarias.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

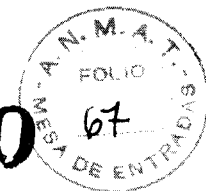
Los eventos que se han informado con mayor frecuencia estuvieron relacionados con el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal.

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal





Los eventos más comunes informados fueron náuseas, mareos y somnolencia observados en más del 10% de los pacientes.

Además, frecuentemente se han observado los siguientes efectos, aunque la frecuencia por lo general es menor:

**Trastornos generales:** Astenia, fatiga, sofocos

**Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico:** Dolor de cabeza, temblores

**Trastornos del Sistema Gastrointestinal:** Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, vómitos

**Trastornos Psiquiátricos:** Anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo

**Trastornos de la Piel y Apéndices:** Prurito, rash, aumento de la sudoración

Las experiencias adversas no comunes clínicamente significativas informadas con al menos un posible vínculo causal con el comprimido combinado de tramadol/paracetamol incluyen:

**Trastornos generales:** Dolor torácico, rigores, síncope, síndrome de abstinencia

**Trastornos Cardiovasculares:** Hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión

**Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico:** Ataxia, convulsiones, hipertonia, migraña, migraña agravada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo

**Trastornos del Sistema Gastrointestinal:** Disfagia, melena, edema lingual

**Trastornos Auditivos y Vestibulares:** Tinnitus

**Trastornos de la Frecuencia y Ritmo cardíacos:** Arritmia, palpitaciones, taquicardia

**Trastornos del Sistema Hepático y Biliar:** Anormalidades en los análisis hepáticos

**Trastornos Metabólicos y Nutricionales:** Disminución del peso

**Trastornos Psiquiátricos:** Amnesia, despersonalización, depresión, abuso de drogas, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia, pesadillas, pensamiento anormal

**Trastornos de la sangre:** Anemia

**Trastornos del Sistema Respiratorio:** Disnea

**Trastornos del Sistema Urinario:** Albuminuria, trastorno de la micción, oliguria, retención de orina

**Trastornos de la Visión:** Visión anormal

**Trastornos endócrinos:** Insuficiencia suprarrenal, deficiencia de andrógenos

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

**Otras experiencias adversas clínicamente significativas informadas con anterioridad en ensayos clínicos o informes posteriores a la comercialización con clorhidrato de tramadol:**

Otros eventos que se han informado con el uso de productos que contienen tramadol incluyen: hipotensión ortostática, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis y urticaria, Síndrome de Stevens Johnson), disfunciones cognitivas, tendencia suicida y hepatitis. Las anomalías de laboratorio informadas incluyeron creatinina elevada. Se han informado casos de síndrome serotoninérgico (cuyos síntomas pueden incluir fiebre, excitación, temblores y agitación) al usar tramadol de manera concomitante con otros agentes serotoninérgicos, tales como inhibidores de la MAO e ISRSs. La vigilancia posterior a la comercialización del tramadol ha revelado alteraciones poco frecuentes del efecto de la warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.

**Otras experiencias adversas clínicamente significativas informadas con anterioridad en ensayos clínicos o informes posteriores a la comercialización con paracetamol:**

Las reacciones alérgicas (principalmente rash dérmico) o los informes de hipersensibilidad secundarios al paracetamol son poco frecuentes y por lo general se pueden controlar discontinuando la droga y, de ser necesario, administrando tratamiento sintomático. Ha habido varios informes que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se lo administra junto con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios, el tiempo de protrombina no cambió.

Se reportaron casos muy raros de reacciones cutáneas serias (por ej. reacciones adversas cutáneas severas [RACS] como lo es el Síndrome de Steven's Johnson [SJS], necrólisis epidérmica tóxica [NET] y pustulosis exantemática aguda generalizada [PEAG].

**SOBREDOSIFICACIÓN**

TRAMADOLTEN PLUS es un producto combinado. La presentación clínica de la sobredosis puede incluir signos y síntomas de toxicidad por tramadol, toxicidad por paracetamol o ambas. Los síntomas iniciales de la sobredosis de tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones. Los síntomas iniciales observados dentro de las primeras 24 horas posteriores a una sobredosis de paracetamol pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis.

**EXPERIENCIA EN HUMANOS**

Tramadol

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



Las potenciales consecuencias serias de una sobredosis del componente de tramadol son depresión respiratoria, letargo, coma, convulsiones, ataque cardíaco y muerte.

#### Paracetamol

Una sobredosis importante de paracetamol puede causar hepatotoxicidad en algunos pacientes. Los primeros síntomas después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis. La evidencia clínica y de laboratorio de la hepatotoxicidad puede no manifestarse hasta 48 a 72 horas después de la ingesta.

#### TRATAMIENTO

Una sobredosis única o múltiple de TRAMADOLTEN PLUS puede ser una sobredosis por polidrogas potencialmente letal, por lo que, de ser posible, se recomienda la consulta a los profesionales especializados que corresponda.

A pesar de que naloxona revertirá algunos –pero no todos– los síntomas causados por la sobredosis de tramadol, el riesgo de convulsiones también aumenta con la administración de naloxona. En base a la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis sea útil en caso de sobredosis, ya que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

Al tratar un caso de sobredosis de TRAMADOLTEN PLUS, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de respaldo general. Deben tomarse medidas para reducir la absorción de la droga. Debe inducirse el vómito de manera mecánica, o con jarabe de ipecacuana si el paciente está consciente (adecuados reflejos faríngeos y laríngeos). Debe suministrarse carbón activado por vía oral (1 g/kg) después del vaciamiento gástrico. La primera dosis debe estar acompañada por un catártico adecuado. Si se administran dosis repetidas, el catártico podría incluirse con dosis alternadas, según sea necesario. La hipotensión por lo general es hipovolémica en etiología y debe responder a los líquidos. Los vasopresores y demás medidas de respaldo deben emplearse como se indica. Debe insertarse un tubo endotraqueal con manguito antes del lavado gástrico del paciente inconsciente y, si fuera necesario, proporcionar asistencia respiratoria.

En pacientes adultos y pediátricos, cualquier individuo que se presente habiendo ingerido una cantidad desconocida de paracetamol, o que informe una hora de ingestión cuestionable o no confiable, se le debe medir el nivel de paracetamol en plasma y se lo debe tratar con acetilcisteína. Si no es posible obtener un ensayo y la ingestión estimada de paracetamol supera los 7,5 a 10 gramos para adultos y adolescentes o 150 mg/kg para los niños, debe iniciarse una dosificación con N-acetilcisteína y continuarse durante todo el curso de la terapia.

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN PLUS, PARACETAMOL/TRAMADOL CLORHIDRATO

4030



PÁGINA 16 de 16

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

#### CONSERVACIÓN

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

#### PRESENTACIÓN

Estuches que contienen 20 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.628

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha de la última revisión: .../.../...

LPD: Octubre 2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD\_Arg\_CO\_Oct2016\_v1

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal