



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-07023981- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-07023981- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VANNIER S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2020-204-APN-ANMAT#MS, por el cual se autorizan nuevos rótulos, prospectos para la especialidad medicinal denominada TRAMAL PLUS / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg – PARACETAMOL 325 mg; aprobada por Certificado N° 50.666.

Que los errores detectados recaen en el rótulo y prospecto autorizados.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquense los errores materiales detectados en la DI-2020-204-APN-ANMAT#MS y sustitúyase el rótulo por el documento obrante en el IF-2020-40810734-APN-DERM#ANMAT; y sustitúyase el prospecto por el documento obrante en el IF-2020-40810660-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 50.666 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el rótulo y prospecto. Cumplido, archívese.

EX-2020-07023981- -APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.07 14:07:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 14:09:10 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

Industria italiana/alemana

Envase con 2 comprimidos recubiertos

TRAMAL® PLUS

**TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg
PARACETAMOL 325 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol clorhidrato.....	37,5 mg
Paracetamol.....	325,0 mg
Excipientes:	
Celulosa en polvo.....	26,0 mg
Almidón pregelatinizado.....	6,5 mg
Almidón glicolato sódico.....	6,5 mg
Almidón de maíz.....	26,0 mg
Estearato de magnesio.....	2,5 mg
Hipromelosa.....	3,69 mg
Lactosa monohidrato.....	1,878 mg
Polietilenglicol 6000.....	0,915 mg
Polietilenglicol.....	0,305 mg
Talco.....	1,22 mg
Dióxido de titanio.....	2,86 mg
Óxido de hierro amarillo.....	0,132 mg

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Ver folleto interno.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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


Farm. SONJA DADIN
Co-Dirección Técnica
Matrícula Nacional Nº 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

NOTA:

Idéntico texto llevarán las presentaciones con 10, 20, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos
Las tres últimas presentaciones son para uso exclusivo hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura hasta 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.666

Lote/Partida N°.

Fecha de Vencimiento:

Director Técnico: María Florencia Pérez – Farmacéutica

Elaborado en:

GRÜNENTHAL GmbH
Zieglerstrasse 6, D-52078
Aachen, Alemania.

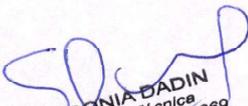
Y/O

FARMACEUTICI FORMENTI S. p. A
Via di Vittorio 2 21049, Origgio (VA), Italia.

Importado por:

Laboratorio Vannier S.A.

Benito Quinquela Martín 2228, (C1296ADT),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4303-4365/4366/4114 5031-1001


Farm. **SONIA DADIN**
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-07023981- -APN-DGA#ANMAT ROTULO prod. TRAMAL PLUS.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 18:57:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 18:59:09 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria italiana/alemana

TRAMAL® PLUS

TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg

PARACETAMOL 325 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol clorhidrato.....	37,5 mg
Paracetamol.....	325,0 mg
Excipientes:	
Celulosa en polvo.....	26,0 mg
Almidón pregelatinizado.....	6,5 mg
Almidón glicolato sódico.....	6,5 mg
Almidón de maíz.....	26,0 mg
Estearato de magnesio.....	2,5 mg
Hipromelosa.....	3,69 mg
Lactosa monohidrato.....	1,878 mg
Polietilenglicol 6000.....	0,915 mg
Polietilenglicol.....	0,305 mg
Talco.....	1,22 mg
Dióxido de titanio.....	2,86 mg
Óxido de hierro amarillo.....	0,132 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Analgésico opioide.

INDICACIONES CLÍNICAS

Los comprimidos recubiertos de TRAMAL® PLUS están indicados para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

El empleo de TRAMAL® PLUS debe estar restringido a los pacientes cuyo dolor moderado a severo requiere una combinación de tramadol y paracetamol.

TRAMAL® PLUS está posicionado como un analgésico del escalón II de la escala analgésica de la OMS y debe ser utilizado por el médico de conformidad con la misma.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Farm. SONIA DADIN
Calle 10 de Octubre 16869
Metrícula Nacional Nº 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

Página 2 de 24

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El tramadol es un analgésico opiode que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores μ , δ y κ con mayor afinidad hacia los receptores μ . Además, *in vitro* inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Estos mecanismos pueden contribuir al efecto analgésico del tramadol.

El tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no producen un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia del tramadol varía entre un décimo y un sexto de la de la morfina.

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del paracetamol se desconoce y puede implicar efectos centrales y periféricos.

FARMACOCINÉTICA

El tramadol se administra en forma racémica y las formas [-] y [+] del tramadol y de su metabolito M1 se detectan en la sangre. Aunque se absorbe rápidamente tras su administración, la absorción es más lenta (y la vida media más larga) que la del paracetamol.

Tras una administración oral única de un comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 64,3/55,5 ng/mL [(+) tramadol (-) tramadol] y 4,2 mcg/mL (paracetamol) al cabo de 1,8 horas [(+) tramadol (-) tramadol] y 0,9 horas (paracetamol), respectivamente. La vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) es de 5,1/4,7 horas [(+) tramadol (-) tramadol] y 2,5 horas paracetamol.

Durante los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos tras la administración única y repetida de TRAMAL® PLUS, no se observaron cambios significativos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando se administran solos.

Absorción

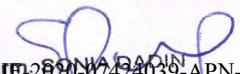
El tramadol racémico es absorbido con rapidez y casi completamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente el 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza aproximadamente el 90%.

Tras la administración de TRAMAL® PLUS, la absorción oral del paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se alcanzan en una hora y no se ven modificadas por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de TRAMAL® PLUS con alimentos no tiene efectos significativos sobre la concentración plasmática máxima o el grado de absorción, tanto del tramadol como del paracetamol, por lo que TRAMAL® PLUS puede administrarse con independencia de las comidas.

Distribución

El tramadol tiene una elevada afinidad por los tejidos ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ L). La ligadura con las proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.


Farm. SONIA DAQIN
Co-Directora
Metrícula Médica Nº 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

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 las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

El tramadol se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacto en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

El tramadol es metabolizado mediante una O-desmetilación (catalizada por la enzima CYP2D6) en el metabolito M1, y a través de una N-desmetilación (catalizada por la enzima CYP3A) en el metabolito M2. El metabolito M1 es luego metabolizado mediante N-desmetilación y por conjugación con el ácido glucurónico. La vida media de eliminación plasmática del compuesto M1 es de 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco de origen. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces menores que las de tramadol y la contribución al efecto clínico es improbable que se modifique con la administración de dosis múltiples.

El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías principales: la glucuronización y la sulfatación. La última ruta se puede ver saturada rápidamente con dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) es metabolizada por el citocromo P450 en un producto intermedio activo (la imina N-acetilbenzoquinona), el que en condiciones normales de uso, es detoxificado rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina después de conjugarse con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en casos de sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos son eliminados principalmente por los riñones. La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en los adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina principalmente mediante formación de derivados glucurono y sulfoconjugados proporcionales a la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin cambios en la orina. En casos de insuficiencia renal se prolonga la vida media de ambos compuestos.

Datos preclínicos de seguridad

No se han efectuado estudios preclínicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar los efectos carcinogénicos o mutagénicos o los efectos sobre la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en la progenie de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en la rata en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), lo que representa 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en seres humanos. No se han observado efectos teratogénicos con estas dosis. La toxicidad para el embrión y el feto se manifiesta por una disminución del peso fetal y un aumento de las costillas supernumerarias. Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos en el embrión o el feto.

Los resultados de las pruebas estandarizadas de mutagenicidad no revelaron un riesgo genotóxico potencial asociado al uso de tramadol en los seres humanos.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Farm. SONIA DADIN
Co-Dircción Técnica
Metrícula Nacional Nº 16869
Página 4 de 24
ANNIER S.A.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo potencial para los seres humanos.

Los estudios efectuados en animales con dosis muy elevadas demostraron efectos sobre la organogénesis, la osificación y la mortalidad neonatal, asociados con toxicidad materna. La fertilidad y el desarrollo de la progenie no fueron afectados. El tramadol atraviesa la barrera placentaria.

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos que recibieron tramadol por vía oral en dosis de hasta 50 mg/kg y de 75 mg/kg en ratas hembras.

Las investigaciones realizadas no mostraron evidencias de un riesgo genotóxico relevante del paracetamol en dosis terapéuticas (es decir, no tóxicas).

Los estudios de larga duración efectuados en ratas y ratones no produjeron evidencias de efectos tumorigénicos relevantes con dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Los estudios realizados en animales y la amplia experiencia en seres humanos no han revelado, hasta el presente, evidencias de toxicidad reproductiva.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

ADULTOS Y ADOLESCENTES (a partir de los 12 años de edad)

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

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

Se recomienda una dosis inicial de 2 comprimidos recubiertos de TRAMAL® PLUS. Las dosis adicionales pueden administrarse según necesidad, hasta un máximo de 8 comprimidos recubiertos por día (equivalentes a 300 mg de clorhidrato de tramadol y a 2600 mg de paracetamol)

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

En ninguna circunstancia, se debe administrar TRAMAL®PLUS durante un período más prolongado que el estrictamente necesario. Si el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con TRAMAL®PLUS es requerido como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se debe realizar un control regular y cuidadoso (con interrupciones en el tratamiento, cuando sea posible), a fin de evaluar si es necesaria la continuación del tratamiento. Está indicado por períodos cortos de tratamiento de cinco días o menos.

Niños

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del TRAMAL®PLUS en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con TRAMAL® PLUS en esta población

Ancianos

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 del 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.


Farm. SANNI DADA
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

Insuficiencia renal

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de TRAMAL®PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 mL/min). En pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min no se debe exceder de 2 comprimidos recubiertos cada 12 horas. Como el 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.

Insuficiencia hepática

En pacientes con deterioro hepático severo, no se debe usar TRAMAL®PLUS. (Véase: Contraindicaciones) En casos moderados, se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de la dosis. (Véase: Advertencias).

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse o masticarse.

CONTRAINDICACIONES

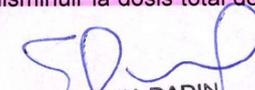
- Hipersensibilidad conocida al tramadol, al paracetamol o a cualquier otro de los excipientes del producto u opioides. (Véase: Fórmula)
- Niños menores de 12 años de edad
- En el manejo postoperatorio de niños menores de 18 años de edad luego de amigdalectomía y/o adenoidectomía
- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial agudo o severo en casos de falta de monitoreo respiratorio o en ausencia de equipamiento de reanimación
- Pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o con sospecha de la misma, incluyendo íleo parárítico.
- Intoxicación aguda con alcohol, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o fármacos psicotrópicos.
- TRAMAL® PLUS no debe administrarse a pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o durante las dos semanas posteriores a la interrupción de su administración.. (Véase: Interacciones medicamentosas)
- Insuficiencia hepática severa.
- Epilepsia no controlada por el tratamiento. (Véase: Advertencias).

ADVERTENCIAS

- Debido a los riesgos de adicción, abuso, y uso indebido con opioides, incluso a dosis recomendadas, y debido al riesgo de sobredosis y muerte con formulaciones de opioides de liberación inmediata, TRAMAL® PLUS (comprimidos de clorhidrato de tramadol y paracetamol) sólo debe utilizarse en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas (por ejemplo, analgésicos no opioides) son inefectivas, no son toleradas o, de lo contrario, serían inadecuadas para proporcionar un control apropiado del dolor.
- TRAMAL® PLUS presenta un riesgo de adicción, abuso y uso indebido de opioides, lo que puede llevar a sobredosis y muerte. El riesgo de cada paciente debe evaluarse antes de prescribir TRAMAL® PLUS y todos los pacientes deberían ser

IE 2020-07424039-RPN-IN
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional Nº 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

- monitoreados con regularidad para detectar el desarrollo de estas conductas o afecciones.
- Podría ocurrir depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal con el uso de TRAMAL® PLUS.
 - El uso materno prolongado de TRAMAL® PLUS durante el embarazo puede resultar en síndrome de abstinencia neonatal a opioides, que podría ser potencialmente mortal.
 - Debería evitarse la ingesta simultánea de alcohol y TRAMAL® PLUS, ya que podría resultar en efectos aditivos peligrosos, causando lesiones serias o muerte.
 - TRAMAL® PLUS contiene paracetamol. El paracetamol ha sido asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático son asociados con el uso de paracetamol en dosis que exceden los límites máximos diarios, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene paracetamol.
 - Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. La dosis máxima de 8 comprimidos recubiertos no debe sobrepasarse. Para evitar el riesgo de una sobredosis inadvertida, los pacientes deben ser instruidos para que no excedan la dosis recomendada y para evitar el uso concomitante de otros medicamentos que contengan paracetamol (inclusive los de venta libre) o clorhidrato de tramadol, sin consultar con el médico.
 - En la insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10mL/min) no se recomienda la administración de TRAMAL® PLUS.
 - En pacientes con insuficiencia hepática severa TRAMAL® PLUS no debe emplearse. (Véase: Contraindicaciones). Los riesgos de una sobredosis de paracetamol son mayores en los pacientes con enfermedad hepática no cirrótica por alcoholismo. En los casos moderados, debe considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de las dosis.
 - En la insuficiencia respiratoria severa no se recomienda el uso de TRAMAL® PLUS.
 - El tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
 - Se han observado convulsiones principalmente en pacientes predispuestos o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales (Véase: Reacciones Adversas e Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos controlados con el tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con TRAMAL® PLUS cuando sea absolutamente necesario. Se ha reportado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con las dosis recomendadas de tramadol. El riesgo puede incrementarse cuando las dosis de tramadol exceden el límite posológico máximo recomendado.
 - Uso concomitante de opioides agonistas-antagonistas (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no se recomienda. (Véase: Interacciones medicamentosas).
 - El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo al alcohol, puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma, y muerte.
 - Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.


Farm. SONIA DADIN
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

PRECAUCIONES

Adicción, abuso y uso indebido

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, puede ocurrir en pacientes en tratamiento con TRAMAL® PLUS apropiadamente indicado ya sea a las dosis recomendadas o si se realiza un uso indebido o abuso. Se debe evaluar a los pacientes para detectar riesgos clínicos de abuso o adicción de opioides antes de prescribirles opioides. Todos los pacientes que reciban opioides deben someterse a monitoreos de rutina para detectar signos de uso indebido y abuso.

Depresión respiratoria que amenaza la vida

El uso de TRAMAL® PLUS puede producir depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la presencia de depresión respiratoria, especialmente durante el inicio del tratamiento o luego de aumentos de dosis. Se debe monitorear a los pacientes de cerca para detectar depresión respiratoria, especialmente durante las primeras 24-72 horas de iniciado el tratamiento con TRAMAL® PLUS y luego de aumentos de dosis. Para reducir el riesgo de depresión respiratoria es esencial una dosificación adecuada y la titulación con TRAMAL® PLUS.

La ingestión accidental de incluso una dosis de TRAMAL® PLUS, especialmente en niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de tramadol.

Metabolismo ultrarrápido del tramadol y otros factores de riesgo para la amenaza de vida por depresión respiratoria en niños

En niños que recibieron tramadol han ocurrido casos de muerte o depresión respiratoria que amenazó la vida

El tramadol y la codeína están sujetos a la variabilidad en el metabolismo basado en el genotipo CYP2D6 lo que puede dar lugar a una mayor exposición a un metabolito activo.

Según notificaciones post-aprobación con tramadol y codeína los niños menores de 12 años de edad pueden ser más susceptibles a los efectos depresores respiratorios del tramadol.

Además, los niños con apnea obstructiva del sueño que son tratados con opioides luego de amigdalectomía y/o dolor por adenoidectomía pueden ser particularmente sensibles a sus efectos depresores respiratorios.

Se debe evitar el uso de TRAMAL® PLUS en adolescentes de 12 a 18 años de edad que presentan otros factores de riesgo que puedan incrementar su sensibilidad a los efectos depresores respiratorios del tramadol, a menos que los beneficios superen los riesgos. Los factores de riesgo incluyen condiciones asociadas con hipoventilación como estados postoperatorios, apnea obstructiva del sueño, obesidad, enfermedad respiratoria severa, enfermedad neuromuscular y el uso concomitante de otros medicamentos que pueden causar depresión respiratoria.

Variabilidad genética de CYP2D6: metabolizador ultrarrápido

Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos debido a un genotipo específico CYP2D6 (las duplicaciones de genes se indican como *1 / *1xN o *1 / *2xN). La prevalencia de este fenotipo CYP2D6 varía ampliamente y se ha estimado en 1 a 10% para blancos (Europa, América del Norte), 3 a 4% para negros (afroamericanos), 1 a 2% para asiáticos orientales (chinos, japoneses, coreanos) y puede ser más del 10% en ciertas razas / grupos étnicos (por ejemplo, de Oceanía, África del Norte, Medio Oriente, judíos ashkenazis, puertorriqueños). Estos individuos convierten el tramadol en su metabolito activo O-desmetiltramadol (M1), de manera completa y más rápidamente que otras personas. Esta conversión rápida resulta en niveles séricos de M1 más altos de lo esperado. Incluso en la dosis indicadas, los individuos que son metabolizadores ultrarrápidos pueden tener depresión respiratoria mortal o potencialmente mortal o presentar signos de sobredosis (como somnolencia extrema, confusión o respiración superficial). Por

Farm. SONIA DADIN
IF 2020-07424039-ANMAT
Matricula Nacional N° 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

lo tanto, los individuos que son metabolizadores ultrarrápidos no deben usar TRAMAL® PLUS.

Síndrome de abstinencia neonatal de opioides

El uso materno prolongado de TRAMAL® PLUS durante el embarazo puede dar lugar al síndrome de abstinencia neonatal de opioides, que puede ser potencialmente mortal.

Uso con inhibidores del CYP2D6 y CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores del CYP2D6 y/o CYP3A4 tales como amiodarona, quinidina, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina (inhibidores del CYP2D6), ketoconazol y eritromicina (inhibidores del CYP3A4), puede reducir el aclaramiento metabólico del tramadol, aumentando el riesgo de eventos adversos serios, incluyendo convulsiones, síndrome serotoninérgico y prolongación del intervalo QTc, potencialmente dando lugar a arritmias cardíacas.

Hepatotoxicidad

TRAMAL® PLUS contiene paracetamol. El paracetamol se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de paracetamol en dosis que exceden los límites máximos diarios, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene paracetamol. El riesgo de insuficiencia hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en personas que ingieren alcohol mientras toman paracetamol.

Riesgos del uso concomitante con benzodiazepinas u otros depresores del SNC

El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

- Reservar la prescripción concomitante de TRAMAL® PLUS y benzodiazepinas u otros depresores del SNC para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.
- Limitar las dosis y duraciones al nivel mínimo requerido.
- Realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Riesgo de síndrome serotoninérgico

Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, con el uso de tramadol durante el uso concomitante con fármacos serotoninérgicos. (Véase: Interacciones medicamentosas).

Riesgo aumentado de convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones en pacientes que recibieron tramadol dentro del rango de dosis recomendado. Los reportes espontáneos posteriores a la comercialización indican que el riesgo de 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 la recaptación de serotonina (antidepresivos ISRS o anorexigénicos) o inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN);
- antidepresivos tricíclicos (TCA) (por ej.: imipramina y amitriptilina) y otros compuestos tricíclicos (por ej.: ciclobenzaprina, prometazina, etc.);
- opioides.
- inhibidores de la MAO
- neurolépticos; u
- otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

Farm. SONIA DADIN
Co-Directora Técnica
Colección Nacional No. 16863
IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio

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 (como traumatismo craneal, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En caso de sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Riesgo de suicidio

No prescribir TRAMAL® PLUS a pacientes con tendencias suicidas o propensos a la adicción. En los pacientes que están deprimidos o tienen tendencias suicidas, debe considerarse el uso de analgésicos no narcóticos. Informe a los pacientes que no se excedan de las dosis recomendadas y limiten su ingesta de alcohol.

Insuficiencia suprarrenal

Se informaron casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, generalmente después de más de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas y signos no específicos, como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha la presencia insuficiencia suprarrenal, confirmar el diagnóstico con pruebas diagnósticas a la mayor brevedad posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, tratar con dosis de corticosteroides de reemplazo fisiológico. Retirar el opioide a fin de permitir la recuperación de la función suprarrenal y continuar el tratamiento con corticosteroides hasta recuperar dicha función. Pueden probarse otros opioides, ya que en algunos casos se informó el uso de un opioide diferente sin observarse recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opioide en particular que esté más probablemente asociado con insuficiencia suprarrenal.

Depresión respiratoria que amenaza la vida en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica: los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y aquellos con una reserva respiratoria significativamente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, presentan mayor riesgo de depresión respiratoria, incluyendo apnea, incluso a las dosis recomendadas de TRAMAL® PLUS.

Pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados: es más probable que ocurra depresión respiratoria que amenaza la vida en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados porque pueden tener alterada la farmacocinética o la capacidad de depuración, en comparación con pacientes jóvenes y sanos. Se debe monitorear de cerca dichos pacientes, particularmente al iniciar el tratamiento y al ajustar las dosis y cuando se administra concomitantemente con otras drogas que causan depresión respiratoria. Alternativamente, considerar el uso de analgésicos no opioides en estos pacientes.

Hipotensión severa

TRAMAL® PLUS puede causar hipotensión severa, incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Puede producir hipotensión grave en pacientes cuya capacidad para mantener una presión arterial adecuada se ve comprometida por la reducción en el volumen sanguíneo, o la administración simultánea de fármacos tales como fenotiazinas y otros tranquilizantes, sedantes/hipnóticos, antidepresivos tricíclicos o anestésicos generales. Se debe monitorear a estos pacientes para detectar signos de hipotensión luego de iniciar o ajustar la dosis de TRAMAL® PLUS. Debe evitarse el uso de TRAMAL® PLUS en pacientes con shock circulatorio, ya que podría causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial.

IF-2020-07424039-APN-DIC-CA-ANMAT
SONIA DADIN
Matriculada Nacionalmente
Laboratorio VANNIER S.A.

Riesgo de uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesión en la cabeza o deterioro de conciencia

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), TRAMAL® PLUS puede reducir la frecuencia respiratoria y la retención de CO₂ resultante puede aumentar aún más la presión intracraneal. Monitorear tales pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, en particular al iniciar el tratamiento con TRAMAL® PLUS. Los opioides también pueden ocultar el curso clínico en un paciente con una lesión en la cabeza. Evitar el uso de TRAMAL® PLUS en pacientes con alteración de la conciencia o coma.

Reacciones cutáneas graves

Raramente, paracetamol puede causar reacciones cutáneas serias, tales como pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser mortales. Es importante reconocer y reaccionar rápidamente a los síntomas iniciales de estas reacciones, que pueden producirse sin previo aviso, pero pueden manifestarse como reacciones cutáneas serias. Se debe informar a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas serias y debe suspenderse el uso del fármaco ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Riesgo en pacientes con condiciones gastrointestinales

El tramadol puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opioides pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Monitorear a los pacientes con trastornos del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, por empeoramiento de los síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado reacciones anafilácticas graves y rara vez mortales en pacientes que reciben tratamiento con tramadol. Cuando estos eventos ocurren, es con frecuencia después de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas a tramadol y otros opioides pueden estar en mayor riesgo y, por lo tanto, no deben recibir TRAMAL® PLUS. Si se produce anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad, discontinúe la administración de TRAMAL® PLUS de inmediato. Suspenda TRAMAL® PLUS de forma permanente, y no vuelva a usarlo con ninguna formulación de tramadol. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de reacción de hipersensibilidad.

Se han reportado casos posteriores a la comercialización de hipersensibilidad y anafilaxia asociados con el uso de paracetamol. Los signos clínicos incluyeron inflamación de la cara, boca y garganta, distrés respiratorio, urticaria, erupción cutánea, prurito y vómitos. Se han reportado casos infrecuentes de anafilaxia potencialmente mortal que requirieron atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes que suspendan inmediatamente TRAMAL® PLUS y busquen atención médica si experimentan estos síntomas. No prescribir TRAMAL® PLUS a pacientes alérgicos al paracetamol.

Riesgo aumentado de hepatotoxicidad con el uso concomitante de otros productos que contienen paracetamol

Debido al potencial de hepatotoxicidad del paracetamol a dosis superiores a las recomendadas, TRAMAL® PLUS no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan paracetamol.

TRAMAL® PLUS se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes con predisposición a trastornos convulsivos, trastornos de las vías biliares, en los estados de shock, en estados de

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Farm. SONIADAD
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional Nº 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

alteración de la conciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria, o con una presión intracraneal elevada.

La sobredosificación de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.

El tramadol, en dosis terapéuticas, tiene el potencial para causar síntomas de abstinencia. Raramente, se han reportado casos de dependencia y abuso (Véase: Efectos adversos).

Pueden aparecer los síntomas de reacciones de abstinencia, similares a los que se observan durante la abstinencia de opiáceos.

En un estudio, el uso de tramadol durante la anestesia con enflurano y óxido nitroso incrementó el despertar intraoperatorio. Hasta que no se disponga de mayor información, el uso de tramadol durante los planos superficiales de la anestesia debe ser evitado.

Embarazo

Dado que TRAMAL® PLUS es una combinación fija cuyos principios activos incluyen tramadol, no debe ser utilizado en el embarazo.

- *Datos relativos al paracetamol:*

Los estudios epidemiológicos en el embarazo en seres humanos no han demostrado que el paracetamol tenga efectos nocivos utilizado en las dosis recomendadas.

- *Datos relativos al tramadol:*

El tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo debido a que es inadecuada la evidencia disponible para evaluar la seguridad del fármaco en las mujeres embarazadas. El tramadol, administrado antes o durante el parto, no afecta la contractilidad uterina. En el recién nacido, puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que, por lo general, no son clínicamente relevantes. El uso prolongado durante el embarazo puede derivar en dependencia física y provocar síntomas de abstinencia post-parto en el recién nacido.

Lactancia

Dado que TRAMAL® PLUS es una combinación fija cuyos principios activos incluyen tramadol, no debe ser utilizado durante la lactancia.

- *Datos relativos al paracetamol:*

El paracetamol es excretado en la leche materna pero no en cantidades clínicamente significativas. Los datos publicados disponibles no contraindican el amamantamiento cuando la madre utiliza medicamentos que contienen paracetamol como único ingrediente.

- *Datos relativos al tramadol:*

El tramadol y sus metabolitos se encuentran en la leche materna en pequeñas cantidades. Un niño puede ingerir alrededor del 0,1% de la dosis administrada a la madre. El tramadol no debe administrarse durante la lactancia.


Farm. SONIA DADIN
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional Nº 18869
Laboratorio VANNIER S.A.
IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del TRAMAL®PLUS en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con TRAMAL® PLUS en esta población

Empleo en Geriatría

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 del 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.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos y utilización de maquinaria.

El tramadol puede ocasionar somnolencia o mareos que pueden intensificarse por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. En caso de presentar estos síntomas el paciente no debe conducir vehículos u operar maquinaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Está contraindicado el uso concomitante con:

- *Inhibidores de la MAO no selectivos:*

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

- *Inhibidores de la MAO A selectivos:*

Extrapolación de los inhibidores MAO no selectivos. Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

- *Inhibidores de la MAO B selectivos:*

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la monoaminoxidasa, debe retrasarse dos semanas el comienzo del tratamiento con tramadol.

- *Inhibidores del CYP2D6:*

El uso concomitante de TRAMAL® PLUS e inhibidores de CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina y bupropión) puede resultar en un incremento de la concentración plasmática de tramadol y disminución en plasma de la concentración de M1, particularmente cuando se agrega un inhibidor después de lograr una dosis estable de TRAMAL® PLUS. Dado que M1 es un agonista μ -opioide más potente, la disminución de la exposición a M1 podría resultar en una disminución de los efectos terapéuticos y podría resultar en signos y síntomas de abstinencia a opioides en pacientes que habían desarrollado dependencia física al tramadol. Una mayor exposición al tramadol puede resultar en aumento o prolongación de efectos terapéuticos y mayor riesgo de eventos adversos serios incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico. Después de suspender un inhibidor del CYP2D6, a medida que disminuyen los efectos del inhibidor, la concentración plasmática de tramadol disminuirá y la concentración plasmática M1 aumentará, lo que podría aumentar o prolongar los efectos terapéuticos, pero también aumentar las reacciones adversas relacionadas con toxicidad de los opioides, y puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Farm. SONIA DADIN
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional Nº 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

No se recomienda el uso concomitante con:

- *Alcohol.*

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de máquinas. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- *Carbamacepina y otros inductores enzimáticos:*

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

- *Opioides agonistas-antagonistas (buprenorfina, nalbufina, pentazocina):*

Debido a la disminución del efecto analgésico por el efecto de bloqueo competitivo en los receptores, con riesgo de presentación del síndrome de abstinencia.

Precauciones que deben tenerse en cuenta en caso de uso concomitante:

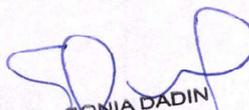
- En casos aislados se ha informado la aparición de síndrome serotoninérgico con una conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros fármacos serotoninérgicos, tales como inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) y triptanos. Los indicios de aparición de un síndrome serotoninérgico pueden ser p.ej.: confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea.
- *Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos.*
Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en casos de sobredosis.
- *Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados de opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, fármacos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.*
Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central, aumentar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de máquinas.
- *Relajantes musculares*
El Tramadol puede aumentar la acción bloqueante neuromuscular de relajantes del músculo esquelético y producir un mayor grado de depresión respiratoria.
- Según criterio médico, deben efectuarse controles periódicos del tiempo de protrombina cuando se administren en forma concomitante TRAMAL® PLUS y compuestos similares a la warfarina, debido a los informes sobre el incremento de la RIN (Razón Internacional Normalizada).
- Otros fármacos que inhiben la isoenzima CYP3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también al metabolito activo O-desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.
- El uso concomitante con inductores del CYP3A4 (como rifampicina, carbamacepina, fenitoína) puede disminuir la concentración plasmática de tramadol, resultando en una disminución de la eficacia o el inicio de un síndrome de abstinencia en pacientes que desarrollaron dependencia física al tramadol.

Farm. SONIA DADIN
C.O. Dip. en Farmacia
No. 16869
Laboratorio V...
IF-2020-07424039-APN/DGSA/ANMAT

- *Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos.*
El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción del paracetamol puede ser incrementada por la metoclopramida o la domperidona y reducida por la colestiramina.
- En un número limitado de estudios, la administración previa o posterior a la operación del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetron incrementó los requerimientos de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.
- *Diuréticos*
Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos al inducir la liberación de hormona antidiurética. Monitorear a los pacientes para detectar signos de diuresis disminuida y/o efectos en la presión arterial y aumentar la dosis del diurético según sea necesario.
- *Fármacos anticolinérgicos*
El uso concomitante de fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o constipación severa, lo que puede propiciar al íleo paralítico. Monitorear a los pacientes para detectar signos de retención urinaria o reducción de la motilidad gástrica.
- *Digoxina*
La vigilancia posterior a la comercialización de tramadol ha revelado reportes raros de toxicidad por digoxina. Se debe seguir a los pacientes para detectar signos de toxicidad por digoxina y ajustar la dosis de digoxina según sea necesario.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol son náuseas, mareos y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.


 Farm. SONIA DADIN
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Nacional No. -
 Laboratorio VANNIT

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Frecuencia	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Ocasionales (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10000 a <1/1000)
Sistemas-órganos				
Trastornos del sistema cardiovascular			Hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.	
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Mareos, somnolencia	Cefalea, temblores	Contracciones musculares involuntarias, parestesias, acúfenos.	Ataxia, convulsiones <u>síncope</u> , <u>desórdenes del gusto</u>
Trastornos psiquiátricos		Confusión, cambios del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño.	Depresión, alucinaciones, paroniria, amnesia.	Dependencia farmacológica.
Trastornos visuales				Visión borrosa.
Trastornos del aparato respiratorio			Disnea.	
Trastornos del aparato digestivo	Náuseas.	Vómitos, constipación, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.		Disfagia, melena
Trastornos del hígado y vías biliares			Aumento de las transaminasas hepáticas.	
Trastornos de la piel y anexos		Sudoración, prurito.	Reacciones dérmicas (rash, urticaria).	
Trastornos del aparato urinario			Albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).	
Organismo en su totalidad			Temblores, sofocos, dolor torácico.	

Aunque no fueron observados durante los ensayos clínicos, los siguientes efectos indeseables, conocidos por estar relacionados con la administración de tramadol o paracetamol, no pueden ser excluidos:

Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso (tramadol)

IF-2020-07424039


 Sonia DADIN
 Farm. D. Quím. Técnica
 C. N. D. C. A. N. N. 1569
 Matricula Nacional
 Laboratorio VANNIER S.A.

- Los informes de farmacovigilancia posteriores a la comercialización del tramadol han revelado, con frecuencia rara, alteraciones del efecto de la warfarina, incluyendo aumento del tiempo de protrombina.
- Casos raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): cambios en el apetito, debilidad motora, depresión respiratoria.
- Pueden aparecer efectos colaterales que afectan las funciones psíquicas con la administración de tramadol, los que pueden variar en intensidad y naturaleza, dependiendo de la personalidad del paciente y la duración del tratamiento. Estos incluyen cambios del estado de ánimo, (habitualmente euforia y ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (habitualmente supresión y ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (trastornos en la percepción de la conducta).
- Se ha reportado agravamiento del asma, aunque la relación causal no ha sido establecida.
- Pueden producirse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que se observan durante la abstinencia de opiáceos, tales como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que muy rara vez han sido observados, si la administración de tramadol es interrumpida abruptamente, incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas no habituales del sistema nervioso central.

Paracetamol

- Los eventos adversos con paracetamol son raros, pero pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash cutáneo. Se han informado casos de discrasias sanguíneas, incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero estos casos no necesariamente tuvieron relación de causalidad con la administración de paracetamol.
- Existen varios reportes que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios, el tiempo de protrombina no experimentó cambios.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de productos que contienen tramadol. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Síndrome serotoninérgico: se han reportado casos de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, durante el uso concomitante de opioides con drogas serotoninérgicas.
- Insuficiencia suprarrenal: se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, más frecuentemente después de más de un mes de uso.
- Anafilaxia: se han reportado casos de anafilaxia con componentes de TRAMAL® PLUS.
- Deficiencia de andrógenos: se han presentado casos de deficiencia de andrógenos con el uso crónico de opioides.
- Prolongación del intervalo QT / torsade de pointes: Se han reportado casos de prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes con el uso de tramadol. Muchos de estos casos fueron reportados en pacientes que tomaban otro medicamento con riesgo de producir prolongación del intervalo QT, en pacientes con un factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipokalemia), o en entorno de sobredosis.
- Trastornos oculares: miosis, midriasis
- Trastornos del metabolismo y nutrición: se reportaron muy raramente casos de hipoglucemia en pacientes que toman tramadol. La mayoría de los reportes fueron

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Farm. SONIA D. A.
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

en pacientes con factores de riesgo predisponentes, incluidos diabetes o insuficiencia renal, o en pacientes ancianos.

- Trastornos del sistema nervioso: trastorno del movimiento, trastorno del habla.
- Trastornos psiquiátricos: delirio.

Otras experiencias adversas clínicamente significativas previamente reportadas con tramadol clorhidrato

Otros eventos que se han reportado con el uso de productos que contienen tramadol y para los que no se ha determinado una asociación causal, incluyen: vasodilatación, hipotensión ortostática, isquemia de miocardio, edema pulmonar, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia y urticaria, síndrome de Stevens Johnson), disfunción cognitiva, dificultad para concentrarse, depresión, tendencia suicida, hepatitis, insuficiencia hepática y hemorragia gastrointestinal. Las anomalías de laboratorio informadas incluyeron valores elevados de creatinina y pruebas de función hepática.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

Véase: Sobredosificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

TRAMAL® PLUS es una combinación fija de principios activos. Los casos de sobredosis pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad del tramadol o del paracetamol o de estos dos principios activos juntos.

Síntomas de la sobredosis debidos al tramadol:

En principio, en la intoxicación con tramadol deben esperarse los mismos síntomas que se observan con otros analgésicos de acción central (opioides). Éstos incluyen en particular: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos cognitivos, incluyendo coma, convulsiones y depresión respiratoria que puede conducir al paro respiratorio.

Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol:

La sobredosis es una preocupación particular en los niños pequeños. Los síntomas de la sobredosis de paracetamol que aparecen en las primeras 24 horas son: Palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede hacerse aparente 12 a 48 horas después de la ingestión. Pueden producirse anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos severos de intoxicación, la insuficiencia hepática puede evolucionar hacia la encefalopatía, coma y muerte. La insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda puede desarrollarse aun en ausencia de un daño hepático severo. Se han reportado casos de arritmias cardíacas y pancreatitis.

El daño hepático es posible en adultos que han ingerido 7,5-10 g o más de paracetamol. Se considera que las cantidades excesivas de un metabolito tóxico (detoxificadas habitualmente por el glutatión cuando se ingieren dosis normales de paracetamol) se ligan en forma irreversible con el tejido hepático.

Tratamiento de emergencia:

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de empezar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol y con el fin de realizar pruebas hepáticas.

- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetir cada 24 horas. Habitualmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago provocando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Instaurar medidas de soporte, tales como mantener la permeabilidad de las vías aéreas y la función cardiovascular. La naloxona puede ser usada para revertir la depresión respiratoria. Las convulsiones pueden ser controladas con diazepam.
- El tramadol se elimina del suero en cantidades mínimas mediante la hemodiálisis o la hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con TRAMAL® PLUS sólo mediante el empleo de hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para desintoxicación.

El tratamiento inmediato es esencial en el manejo de una sobredosis de paracetamol. A pesar de la ausencia de síntomas precoces, los pacientes deben ser trasladados con urgencia a un medio hospitalario para su atención médica inmediata. Los adultos o adolescentes que hayan ingerido alrededor de 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas previas, o los niños que hayan ingerido ≥ 150 mg/kg de peso corporal de paracetamol en las 4 horas previas, deben ser sometidos a un lavaje gástrico. Las concentraciones hemáticas de paracetamol deben medirse después de 4 horas de ocurrida la sobredosis para poder evaluar el riesgo de aparición de daño hepático (nomograma de sobredosificación con paracetamol). Puede requerirse la administración oral de metionina o de N-acetilcisteína (NAC) por vía intravenosa, lo que puede tener un efecto beneficioso por lo menos hasta las 48 horas posteriores a la sobredosificación. La administración intravenosa de NAC es más útil cuando se inicia dentro de las 8 horas de producida la sobredosis. Sin embargo, la NAC debe ser administrada aún si han transcurrido más de 8 horas antes de la admisión del paciente y debe continuarse hasta concluir un tratamiento completo. El tratamiento con NAC debe iniciarse de inmediato cuando se sospeche una sobredosis masiva. Las medidas generales de soporte deben estar disponibles.

Prescindiendo de la cantidad de paracetamol ingerida que se informe, el antídoto para el paracetamol, la NAC, debe ser administrado por vía oral o intravenosa, tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de las 8 horas posteriores a la sobredosis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA Dr. RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL Dr. A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente con otros centros de intoxicaciones.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

PRESENTACIONES

Envase con. 2, 10, 20, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos

Las tres últimas presentaciones son para uso exclusivo hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura hasta 30°C.

CÓDIGO ATC: N02AX52


 Farm. SONIA DADIN
 Co-Directora Técnica
 Matriculada Nacional N° 16869
 Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.666

Director Técnico: María Florencia Pérez – Farmacéutica

Elaborado en:

GRÜNENTHAL GmbH
Zieglerstrasse 6, D-52078
Aachen, Alemania.

Y/O

FARMACEUTICI FORMENTI S. p. A
Vía di Vittorio 2 21049, Origgio (VA), Italia.

Importado por:
Laboratorio Vannier S.A.
Benito Quinquela Martín 2228, (C1296ADT),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4303-4365/4366/4114 5031-1001


Farm. SONIA DADIN
Co-Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 16869
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-07424039-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-07023981- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. TRAMAL PLUS.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 18:58:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 18:58:50 -03:00