



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-76474922-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-76474922-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 CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada LIXIDOL / TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg; SOLUCION ORAL (GOTAS), TRAMADOL CLORHIDRATO 100mg/ml; SOLUCION INYECTABLE, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; aprobado por Certificado N° 51.992.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LIXIDOL / TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg; SOLUCION ORAL (GOTAS), TRAMADOL CLORHIDRATO 100mg/ml; SOLUCION INYECTABLE, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-47946528-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.992, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-76474922-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.22 15:40:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.22 15:40:47 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**LIXIDOL**

Comprimidos recubiertos: **TRAMADOL CLORHIDRATO, 50 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada: **TRAMADOL CLORHIDRATO, 100 mg**

Solución oral (Gotas): **TRAMADOL CLORHIDRATO, 100 mg/ml**

Solución inyectable: **TRAMADOL CLORHIDRATO, 100 mg/2 ml**

*Comprimidos recubiertos – Comprimidos recubiertos de liberación prolongada –
Solución oral – Solución inyectable*

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS*Comprimidos recubiertos*

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol clorhidrato 50,00 mg. Excipientes: Povidona K30 21,400 mg, Celulosa microcristalina 193,600 mg, Crospovidona 15,000 mg, Croscarmelosa sódica 12,000 mg, Talco 8,000 mg, Estearato de magnesio 2,400 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,400 mg, Polietilenglicol 6000 1,120 mg, Dióxido de titanio 2,080 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato 100,00 mg. Excipientes: Povidona K-30 6,90 mg, Fosfato tricalcico 201,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 105,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 LV 30,00 mg, Estearato de magnesio 2,70 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 8,60 mg, Polietilenglicol 6000 1,68 mg, Dióxido de titanio 3,12 mg, Talco 3,00 mg.

Solución oral (Gotas)

Cada ml contiene:

Tramadol clorhidrato 100,00 mg. Excipientes: Ácido cítrico anhidro 1,450 mg, Citrato de sodio dihidrato (solución al 10% p/p) csp pH 5,5, Sacarina sódica 5,000 mg, Sucralosa 3,000 mg, Aceite de ricino hidrogenado polioxietilen 40 1,000 mg, Sorbato de potasio 1,500 mg, Glicerina 300,000 mg, Povidona K30 50,000 mg, Esencia de menta líquida 0,700 mg, Propilenglicol 150,000 mg, Agua purificada c.s.p. 1,000 ml.

Solución Inyectable

Cada ampolla contiene:

Tramadol clorhidrato 100,0 mg. Excipientes: Acetato de sodio 8,3 mg, Agua para inyección c.s.p. 2,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide de acción central.

INDICACIONES

Tratamiento del dolor moderado a severo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opiáceos μ , δ y κ con mayor afinidad hacia los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su mecanismo analgésico son el aumento de la liberación neuronal de serotonina y la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

El tramadol posee propiedades antitusivas. A diferencia de la morfina las dosis analgésicas de tramadol no poseen efecto depresor respiratorio. Tampoco es afectada la motilidad gastrointestinal. Los efectos sobre el aparato cardiovascular son leves. La potencia del tramadol varía entre un décimo y un sexto al de la morfina.

FARMACOCINÉTICA

En humanos cerca del 90% del tramadol es absorbido luego de la administración oral. El tiempo medio de absorción es de $0,38 \pm 0,18$ horas. Su biodisponibilidad oral es de $68 \pm 13\%$. Comparado con otros analgésicos opioides la biodisponibilidad absoluta de tramadol es extremadamente alta. Luego de la administración intramuscular en humanos, el tramadol es absorbido rápida y totalmente; el pico máximo de concentración plasmática (C_{max}) es alcanzado luego de 45 minutos siendo la biodisponibilidad de casi el 100%.

Los picos de concentración plasmática de tramadol luego de la administración oral se alcanza a las 2 horas. Cuando el tramadol se administra en forma de comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 100 mg el pico de concentración plasmática se alcanza a las 4,9 horas. La farmacocinética del tramadol en gotas no es significativamente diferente de los comprimidos recubiertos con respecto a su biodisponibilidad medida como AUC. El T_{max} para las gotas es de 1 hora reflejando la rápida absorción de esta forma líquida oral.

El tramadol tiene una alta afinidad por los tejidos mientras que su unión a las proteínas plasmáticas es solo del 20%.

El tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Muy pequeñas cantidades de tramadol y su derivado O-desmetil pasan a la leche materna. El tramadol y sus metabolitos son casi totalmente excretados por vía renal. La excreción urinaria acumulada es del 90% de una dosis total. El tiempo medio de eliminación es $t_{\text{medio}\beta}$ es de aproximadamente 6 horas sin tomar en cuenta su modo de administración. En los pacientes mayores de 75 años se puede prolongar por un factor aproximadamente de 1,4. En los pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina $< 5\text{ml}$) los tiempos medios de eliminación son de $11 \pm 3,2$ hs para la droga madre y $16,9 \pm 3$ hs para el metabolito O-desmetiltramadol. En los pacientes con cirrosis hepática el tiempo medio de eliminación es de $13,3 \pm 9,4$ horas para el tramadol y $18,5 \pm 9,4$ hs para el metabolito O-desmetiltramadol.

En humanos el tramadol es principalmente transformado en varios metabolitos por N- y O-desmetilación y conjugación de productos O-desmetilados con ácido glucurónico. Solo el O-desmetil-tramadol es farmacológicamente activo. Se ha demostrado que este metabolito es más potente que la droga madre por un factor 2-4.

El tramadol tiene un perfil más farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéuticas. La relación entre la concentración plasmática y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados.

El tramadol es eliminado muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Comprimidos recubiertos y Solución oral (Gotas)

La dosis se debe adecuar a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Salvo que la prescripción indique lo contrario para el tramadol comprimidos recubierto y gotas se debe administrar de acuerdo a la siguiente posología, independientemente de las comidas, en el caso de *adultos y mayores de 14 años*:

Para el tratamiento del dolor moderado, se administrará una dosis de 50 mg de tramadol clorhidrato (correspondiente a 1 comprimido recubierto ó 12 gotas de LIXIDOL 100 mg/ml). Si la analgesia fuere inadecuada aún luego de 30-60 minutos de la administración se podrá administrar una segunda dosis de 50 mg.

Para dolores severos se podrá administrar una dosis de 100 mg de tramadol clorhidrato (correspondiente a 2 comprimidos recubiertos de 50 mg ó 24 gotas).

Para los dolores severos tras una intervención quirúrgica es posible que se requiera una dosis más elevada durante las primeras horas. La duración del efecto es de 4 a 8 horas en función de la intensidad del dolor. En general no son necesarias dosis superiores a 400 mg diarios de tramadol clorhidrato (correspondientes a 8

comprimidos recubiertos ó 96 gotas). Sin embargo, para el tratamiento de origen tumoral y dolores severos que se presentan en la fase postoperatoria, podrá ser necesario administrar dosis más elevadas.

La dosis mencionada es solo de referencia, y se debe optar siempre por la menor dosis con buen efecto analgésico. Para el tratamiento de dolores crónicos se debe administrar preferentemente en horarios preestablecidos. En ningún caso debe administrarse tramadol por mayor tiempo que el estrictamente necesario.

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Con respecto a tramadol en comprimidos recubiertos de liberación prolongada se debe administrar de acuerdo a la siguiente posología de orientación, independientemente de las comidas y sin masticar ó partir, en el caso de *adultos y mayores de 14 años*:

Uno o dos comprimidos de acción prolongada de 100 mg 2 veces al día con suficiente líquido preferentemente de mañana y de noche. En general no son suficiente dosis diarias de 400 mg del principio activo, salvo dolores ocasionados por tumores o fuertes dolores postoperatorios que puedan requerir dosis diarias considerablemente más altas. A partir de esta posología recomendada los intervalos entre las dosis pueden ser regulados por el médico según la necesidad individual de cada paciente. En estos casos los intervalos entre dosis no deben ser inferiores a 6 horas.

Solución inyectable

Para la prescripción del tramadol inyectable se debe aplicar la siguiente posología independientemente de las comidas, en el caso de *adultos y mayores de 14 años*:

Para el tratamiento del dolor moderado se administrará 50 mg de tramadol clorhidrato (correspondiente a 1 ml de tramadol solución inyectable). Si la analgesia fuera inadecuada luego de 30 a 60 minutos de administración, se podrá administrar una segunda dosis de 50 mg (correspondiente a 1 ml de solución de tramadol inyectable).

Para dolores severos se podrá administrar una dosis individual de 100 mg de tramadol clorhidrato (correspondiente a 2 ml de solución de tramadol inyectable). No son necesarias en líneas generales, dosis superiores a 400 mg de tramadol clorhidrato (correspondiente a 8 ml de tramadol solución inyectable). Sin embargo, para el tratamiento de dolores de origen tumoral podrá ser necesaria administrar dosis más elevadas.

Tramadol solución inyectable se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea (al administrar por vía intravenosa en general se administra en una vena superficial del brazo, por vía intramuscular se inyecta en el glúteo).

La inyección intravenosa se debe administrar en forma lenta, inyectando 50 mg de tramadol clorhidrato (correspondiente a 1 ml de tramadol solución inyectable) en un minuto o 100 mg de tramadol clorhidrato (correspondiente a 2 ml de tramadol solución inyectable) en dos minutos.

Empleo en niños: no se recomienda el uso de tramadol en niños menores de 14 años.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis de tramadol en pacientes de edad avanzada hasta 75 años, si éstos no presentan manifestaciones clínicas de alteraciones funcionales hepáticas y/o renales. En los pacientes mayores de 75 años la eliminación de tramadol puede ser lenta por lo que el intervalo de dosis debe ser ajustado a los requerimientos de cada paciente.

Paciente con disfunción hepática y/o renal

En los pacientes con disfunción hepática y/o renal el efecto de tramadol puede prolongarse por lo que el intervalo entre las dosis debe ser ajustado a los requerimientos de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES

El tramadol en cualquiera de sus formas está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al tramadol o cualquiera de sus excipientes, en intoxicaciones agudas originadas por alcohol, analgésicos, hipnóticos, opioides u otras drogas psicotrópicas y en pacientes con tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o bien si estos fueron administrados durante 14 días. El tramadol no deberá ser administrado como tratamiento sintomático del síndrome de abstinencia de narcóticos.

ADVERTENCIAS

En el caso de pacientes hipersensibles a opiáceos el tramadol debe ser administrado con precaución. Los pacientes que sufran crisis epilépticas deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con tramadol.

Abuso y dependencia: El tramadol puede producir dependencia psíquica y física. En tratamientos prolongados puede disminuir el efecto de tramadol de modo que sea necesario la administración de dosis mayores. En los pacientes con tendencia al uso indebido o a la dependencia de medicamentos se imponen los tratamientos breves con tramadol sujeto a un muy estricto control médico.

PRECAUCIONES

El tramadol puede alterar la capacidad de reacción de tal modo que impida reaccionar en forma rápida y adecuada a circunstancias inesperadas (conducción de automóvil, manejo de máquinas de requieran precisión). Debe tenerse en cuenta en especial la ingesta de alcohol o de otros medicamentos con efecto depresor del sistema nervioso central, que disminuya aún más la capacidad de reacción.

El tramadol debe ser administrado con mucha precaución en pacientes con traumatismo de cráneo, trastorno de conciencia de origen desconocido, aumento de la presión intracraneana, trastorno del centro o de la función respiratoria y en pacientes con patología abdominal de etiología desconocida.

Embarazo

Debe evitarse la administración crónica de tramadol durante todo el embarazo. Solo debe administrarse bajo estricta prescripción médica. En caso de que se indique un tratamiento con opioides durante el embarazo solo debe suministrarse tramadol en dosis aisladas.

Trabajo de parto y alumbramiento

El tramadol administrado antes o después del parto no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria pero que por lo general no son de importancia clínica.

Lactancia

No se sugiere administrar tramadol durante el amamantamiento ya que aproximadamente el 1% de la dosis pasa a la leche materna.

Uso pediátrico

Ver posología y forma de administración.

Uso en geriatría

Ver posología y forma de administración.

Interacciones medicamentosas

La administración conjunta de tramadol con otros fármacos con efecto depresor sobre el sistema nervioso central como también con alcohol puede ocasionar una intensificación de los efectos colaterales del tramadol sobre el sistema nervioso central, especialmente sobre el centro respiratorio.

El tramadol no debe ser administrado a pacientes en los cuales se prescriba inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO).

La administración previa y simultánea de inductores enzimáticos como la carbamazepina, puede acortar la duración y reducir el efecto de tramadol.

No se recomienda la combinación con opioides, agonistas/antagonistas (buprenorfina, nalbufina, petidina) ya que teóricamente podría reducirse el efecto agonista puro.

Los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol y eritromicina) podrían inhibir el metabolito del tramadol y el de su metabolito activo, pero su importancia clínica no está claramente establecida.

El tramadol puede producir crisis convulsivas en pacientes predispuestos o incrementar el potencial de desencadenar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de los antidepresivos tricíclicos y de los antipsicóticos y de cualquier otro fármaco que reduzca el umbral convulsivo.

Carcinogénesis, tumoragénesis y mutagénesis

Los efectos carcinogénicos del tramadol fueron estudiados en ratas y ratones. Los estudios realizados en ratas no han evidenciado un incremento en la incidencia de tumores. En el estudio realizado en ratones machos se observó una mayor incidencia de adenomas hepato-celulares (con un incremento dosis dependiente, no significativo, a partir de los 15 mg/kg).

Según el conocimiento actual el tramadol puede ser clasificado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se presenta un listado de reacciones adversas clasificadas por aparato y frecuencia. Se clasifican como frecuente aquellas reacciones adversas > al 10%; ocasionales a las que se observan entre el 1 y el 10% de los casos; raras a las que se presentan a una frecuencia < al 1% y muy raras a las que se presentan con una frecuencia < al 0,1%.

Cardiovasculares: Raras: Palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural. Muy raras: Hipertensión arterial, bradicardia.

Digestiva: Frecuentes: Náuseas. Ocasionales: Vómitos, constipación, boca seca. Raras: Distensión abdominal, sensación de opresión intragástrica. Muy raras: Cambio en el apetito.

Neurológicas: Frecuentes: Vértigo. Ocasionales: Cefalea, sensación de aturdimiento. Muy raras: Debilidad motora, convulsiones.

Psiquiátricas: Muy raras: Cambio en el humor (exaltación, disforia), cambios en la actividad (supresión, aumento), trastornos cognitivos, trastornos en la percepción y en la capacidad para tomar decisiones.

Respiratorias: Muy raras: Depresión respiratoria.

Dermatológicas: Ocasionales: Aumento de la sudoración. Raras: rash, prurito, urticaria.

Urogenitales: Muy raras: Trastorno de la micción.

Alérgicas: Muy raras: Disnea, broncoespasmo, edema angioneurótico y anafilaxia.

Pueden ocurrir síntomas de abstinencia similares a los que ocurre con la deprivación brusca de opiáceos, tales como agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperkinesias, temblores y síntomas gastrointestinales.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de intoxicación oral con tramadol se puede realizar un lavaje de estómago si el paciente está consciente. Si accidentalmente fue ingerida una sola doble dosis de tramadol en comprimidos, esto generalmente no tiene efectos negativos. Tras la ingestión de dosis excesivas del fármaco se puede presentar trastorno de conciencia que pueden llegar al coma, crisis convulsivas, hipotensión arterial, taquicardia, pupilas mióticas o dilatadas y disminución de la frecuencia respiratoria pudiendo llegar al paro respiratorio.

Se administrará naloxona la cual debe suministrarse en pequeñas dosis y con intervalos más reducidos dado que su efecto es más breve que el del tramadol. Además, se deberá continuar el tratamiento en terapia intensiva, especialmente si se necesita respiración mecánica asistida. En casos de convulsiones se indicarán benzodiazepinas endovenosas. En algunos casos puede ser necesario tomar medidas para conservar la temperatura corporal y administrar suero.

La hemodiálisis o hemofiltración por sí solas; no son suficientes para el tratamiento de la intoxicación aguda.

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 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIONES

Comprimidos recubiertos: envases con 10, 20, 30, 50, 200 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada: envases con 10, 20, 30, 50, 200 y 500 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Solución oral (Gotas): envases con 10 y 20 ml. (1 ml=24 gotas)

Solución inyectable: envases con 3, 5 y 50 ampollas, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente hasta 25°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N ° 51.992

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-76474922- CASASCO - Prospectos - Certificado N51.992

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.28 16:37:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.28 16:37:51 -03:00