



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-116749545-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-116749545-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 aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada TRAMAL PLUS / TRAMADOL – PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL 37,5 mg – PARACETAMOL 325 mg; aprobado por Certificado N° 50.666.

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.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO VANNIER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRAMAL PLUS / TRAMADOL – PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL 37,5 mg – PARACETAMOL 325 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-23273988-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.666, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con el proyecto de prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-116749545-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria  
Date: 2024.03.19 17:42:46 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.19 17:42:47 -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.

Grupo farmacoterapéutico: opioides en combinación con analgésicos no opioides, tramadol y paracetamol.

Código ATC: N02AJ13

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con mayor afinidad hacia los receptores  $\mu$ .

Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

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. La potencia del tramadol es de un décimo a un sexto del de la morfina.

## FARMACOCINÉTICA

El tramadol clorhidrato 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 clorhidrato/ 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 vía oral 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 vía 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 tisular ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  L). La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 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 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

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

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 (el N-acetil benzoquinoneimina), 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.

### Eliminación

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.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

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.

Deberá seleccionarse generalmente la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Se recomienda una dosis inicial de 2 comprimidos recubiertos de TRAMAL® PLUS (Equivalente a 75 mg de tramadol clorhidrato y 650 mg de paracetamol). 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.

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

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.

### Población pediátrica

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

### Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente.

### Insuficiencia renal/ diálisis

En pacientes con insuficiencia renal la eliminación del tramadol puede ser más retardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con las necesidades del paciente.

En pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min no se debe exceder de 2 comprimidos recubiertos cada 12 horas.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación del tramadol esta retardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con las necesidades del paciente (véase Advertencias y Precauciones). Debido a la presencia de paracetamol TRAMAL PLUS no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase Contraindicaciones).

### **Modo de administración**

Uso vía oral.

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 alguno 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 paralítico.
- 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 y Precauciones).

### **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.
- Podría ocurrir depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal con el uso de TRAMAL® PLUS.

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

- Debería evitarse la ingesta simultánea de alcohol y TRAMAL® PLUS, ya que podría resultar en efectos aditivos peligrosos, causando lesiones serias o muerte.
- 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 involuntaria, 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 la supervisión de un 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 clorhidrato no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol clorhidrato es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
- Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol, principalmente en pacientes susceptibles a convulsiones 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: Precauciones, 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 clorhidrato. El riesgo puede incrementarse cuando la dosis de tramadol clorhidrato excede el límite posológico máximo recomendado.
- Uso concomitante de opioides agonistas-antagonistas (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no se recomienda. (Véase: Interacciones medicamentosas).
- 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.

- **Riesgo de síndrome serotoninérgico**

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

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una cuidadosa observación del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y con los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Cuadro clínico del síndrome serotoninérgico: es probable cuando se observa alguno de los siguientes signos:

- Clonus espontáneos
- Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal > 38°C y clonus ocular o clonus inducible.

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

Si se sospecha síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas. La retirada de los fármacos serotoninérgicos suele provocar una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- **Metabolismo, variabilidad genética del CYP2D6 y metabolizador ultrarrápido**

Tramadol es metabolizado por el hígado por la enzima CYP2D6. Si un paciente tiene una deficiencia o está completamente carente de esta enzima un adecuado efecto analgésico puede no ser obtenido. Estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica puede que tenga esta deficiencia.

Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido (algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos debido a un genotipo específico de CYP2D6), hay un riesgo de desarrollar efectos colaterales de toxicidad con opioide incluso a dosis comúnmente prescritas.

Los síntomas generales de toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas pequeñas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos severos esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser amenazante para la vida y muy rara vez fatal. Por lo tanto, los individuos que son metabolizadores ultrarrápidos no deben usar TRAMAL® PLUS. Estimaciones del predominio de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resume a continuación:

<u>Población</u>	<u>% de prevalencia</u>
Africano / Etíope	29%
Afroamericano	3,4% a 6,5%
Asiático	1,2% a 2%
Caucásico	3,6% a 6,5%
Griego	6,0%
húngaro	1,9%
Del Norte europeo	1% a 2%

- **Uso postoperatorio en niños**

Ha habido informes en la literatura publicada que el tramadol dado como uso postoperatorio en niños después de una amigdalectomía y/ o adenoidectomía para la apnea obstructiva del sueño, condujo raramente, a eventos adversos amenazantes para la vida. Precaución extrema debe ser ejercida cuando tramadol es administrado a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe ir acompañado por un monitoreo cerrado por síntomas de toxicidad de opioides incluida depresión respiratoria.

- **Niños con función respiratoria comprometida**

Tramadol no es recomendado para uso en niños en quienes la función respiratoria podría estar comprometida incluyendo trastornos neuromusculares, cardiopatía grave o condiciones respiratorias, respiratorio superior o infecciones del pulmón, politraumatismos o intervenciones quirúrgicas extensas. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad opioide.

- **Insuficiencia suprarrenal**

Los analgésicos opioides pueden ocasionalmente causar insuficiencia suprarrenal reversible requiriendo monitoreo y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir ej.: dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, baja de presión sanguínea, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

## PRECAUCIONES

### Adicción, abuso y uso indebido

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

Farm. Nazarena De Robertis  
ApoDERADA  
Laboratorio 618

Farm. MANA FLESCENCIA P.R.  
Directora Técnica  
Matrícula Nacional Nº 15370  
Laboratorio VANNIER S.A.

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.

#### **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.

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.

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.

#### **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.

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

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.

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.

### **Riesgo por uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas u otros depresores del SNC**

El uso concomitante de TRAMAL® PLUS y medicamentos sedantes como las 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 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.

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

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

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, antidepressivos 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.

### **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 CO<sub>2</sub> (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 CO<sub>2</sub> 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**

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

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.

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

### Deficiencia de glutatión

TRAMAL® PLUS debe utilizarse con precaución en pacientes con estados de deficiencia de glutatión (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, sepsis o desnutrición), ya que el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica (Véase: Sobredosificación).

Se recomienda tener precaución en los pacientes tratados solo con paracetamol o cuando se coadministre con penicilinas isoxazólicas (p. ej. flucloxacilina) debido al mayor riesgo de acidosis piroglutámica (PGA, por sus siglas en inglés) un tipo raro de acidosis metabólica de alta brecha aniónica (HAGMA, por sus siglas en inglés). Los pacientes con alto riesgo de PGA/HAGMA son especialmente aquellos con un posible estado de deficiencia de glutatión preexistente, especialmente si se utilizan dosis máximas diarias de paracetamol con un tratamiento prolongado (Véase: Interacciones medicamentosas).

La sobredosis de paracetamol puede ocasionar toxicidad hepática en algunos pacientes. El tramadol clorhidrato, en dosis terapéuticas y a corto plazo de tratamiento, tiene el potencial para causar síntomas de síndrome de abstinencia, similares a los ocurridos con la abstinencia de opioides. Cuando un paciente ya no requiere terapia con TRAMAL® PLUS, es aconsejable realizar una disminución gradual de la dosis para prevenir síntomas de abstinencia, especialmente después de un periodo de tratamiento largo. Raramente, se han reportado casos de dependencia y abuso (Véase: Reacciones adversas).

En un estudio, el uso de tramadol clorhidrato durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso mejoro el recuerdo intraoperatorio. Hasta que no se disponga de mayor información, debe ser evitado el uso de tramadol clorhidrato en niveles bajos de anestesia.

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

Los comprimidos de TRAMAL® PLUS contienen lactosa. En pacientes con raro problema hereditario de intolerancia a la galactosa, o con deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

### **Embarazo**

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

#### Datos relativos al paracetamol:

Los estudios en animales son insuficientes para concluir toxicidad sobre la reproducción. Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas indican ninguna toxicidad malformativa, ni toxicidad feto/ neonatal. Estudios epidemiológicos sobre el neurodesarrollo en niños expuestos al paracetamol en el útero no muestran resultados concluyentes.

#### Datos relativos al tramadol:

No existe evidencia adecuada disponible para evaluar la seguridad de tramadol clorhidrato en las mujeres embarazadas. El tramadol clorhidrato, 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 síndrome de abstinencia neonatal de opioides en el recién nacido, como consecuencia de la habituación.

### **Lactancia**

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

#### Datos relativos al paracetamol:

El paracetamol es excretado en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente importante.

#### Datos relativos al tramadol:

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

### **Fertilidad**

La vigilancia post comercialización no sugiere un efecto de tramadol sobre la fertilidad (ver también sección *Datos preclínicos de seguridad*).

No se realizó ningún estudio sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

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

Tramadol clorhidrato 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.

Este medicamento puede deteriorar la función cognitiva y puede afectar la habilidad para conducir con seguridad.

### **Datos preclínicos de seguridad**

No se dispone de estudios convencionales que utilicen los estándares actualmente aceptados para la evaluación de la toxicidad en la reproducción y el desarrollo.

No se han efectuado estudios preclínicos con la combinación fija (tramadol clorhidrato 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.

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.

La fertilidad masculina y femenina no se vio afectada en los estudios de toxicología necesarios para el registro. Los datos publicados sugieren una influencia adversa del tramadol en roedores machos sobre la función sexual y testicular, lo que podría resultar en un deterioro de la fertilidad.

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.

## 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 selectivos de la MAO A:*

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

- *Inhibidores selectivos de la MAO B:*

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 (MAO), debe retrasarse dos semanas el comienzo del tratamiento con tramadol clorhidrato.

- *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

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

TRAMAL® PLUS. Dado que M1 es un agonista  $\mu$ -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.

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, con riesgo de reducción en su eficacia y menor duración.

- *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:

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), los inhibidores de la MAO (véase Contraindicaciones), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina (Síndrome serotoninérgico. Véase Advertencias)
- *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

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

probablemente también el metabolismo del 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.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros productos medicinales que reducen el umbral convulsivo (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) y pueden causar 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-HT<sub>3</sub> ondansetron incrementó los requerimientos de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.
- Se debe tener precaución del uso terapéutico concomitante de paracetamol con penicilinas isoxazólicas (por ejemplo, flucloxacilina), ya que ha sido reportado que la ingesta simultánea se asocia con acidosis piroglutámica (PGA), especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado (Véase: Precauciones y Reacciones adversas).
- *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 clorhidrato son náuseas, mareos y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente:	≥1/10
Frecuente:	≥1/100 a <1/10
Poco frecuente:	≥1/1000 a <1/100
Raro:	≥1/10000 a <1/1000
Muy raro:	<1/10000
Desconocido:	La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad:

*Trastornos cardíacos:*

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT



Farm. Nazarena De Robertis  
Página 14 de 18  
Laboratorio VANNIER S.A.

Farm. Nazarena De Robertis  
Directora Titular  
Matrícula Nacional N° 10000  
Laboratorio VANNIER S.A.

- Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, arritmia.

*Trastornos vasculares:*

- Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

*Trastornos oculares:*

- Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

*Oído y trastornos del laberinto:*

- Poco frecuentes: tinnitus

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

- Poco frecuente: disnea

*Trastornos gastrointestinales:*

- Muy frecuente: náuseas
- Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad boca, diarrea dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
- Poco frecuentes: disfagia, melena

*Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:*

- Frecuente: hiperhidrosis, prurito
- Poco frecuentes: reacciones dérmicas (Ej.: sarpullido, urticaria).

*Trastornos renales y urinarios:*

- Poco frecuentes: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria), albuminuria.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

- Poco frecuentes: escalofríos, dolor de pecho

*Investigaciones:*

- Poco frecuentes: aumento de las transaminasas

*Metabolismo y trastornos nutricionales:*

- Desconocido: hipoglucemia

*Trastornos del sistema nervioso:*

- Muy frecuentes: mareos, somnolencia
- Frecuentes: dolor de cabeza, temblores
- Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, parestesia
- Raros: ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla

*Trastorno psiquiátrico:*

- Frecuentes: estado de confusión, estado de ánimo alterado, ansiedad, nerviosismo, estado eufórico, trastornos del sueño
- Poco frecuente: depresión, alucinaciones, pesadillas
- Raros: delirio, dependencia a la droga
- Muy raro: abuso (vigilancia post comercialización)

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

**Tramadol clorhidrato**

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso
- Los informes de farmacovigilancia posteriores a la comercialización del tramadol clorhidrato 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.

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT



Farm. Nazarena De Robertis  
Laboratorio VANNIER S.A.



Farm. MACRAY  
Dirección Técnica  
Matrícula Nacional N° 15370  
Laboratorio VANNIER S.A.

- Casos raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ): cambios en el apetito, debilidad motora, depresión respiratoria.
- Síndrome de apnea central del sueño (frecuencia desconocida).
- Pueden aparecer efectos secundarios 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 y en la toma de decisiones).
- 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 opioides, 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, tinnitus y síntomas no habituales del sistema nervioso central.
- Trastornos endocrinos: Se han informado casos de SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) en la literatura, aunque no se ha establecido una relación causal con el tramadol clorhidrato.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia con frecuencia no conocida. Se han informado casos de hiponatremia en la literatura, aunque no se ha establecido una relación causal con tramadol clorhidrato.

### **Paracetamol**

- Los eventos adversos con paracetamol son raros, pero pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash cutáneo (sarpullido). 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.
- Trastornos nutricionales y metabólicos: se han reportado casos de PGA con frecuencia desconocida, cuando se utiliza paracetamol solo o con el tratamiento concomitante de penicilinas isoxazólicas (por ejemplo, flucloxacilina), especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado (Véase: Precauciones e Interacciones medicamentosas).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

#### **Síntomas de sobredosis debidos al tramadol:**

En principio, en la intoxicación con tramadol clorhidrato 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 debido al 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

IF-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT

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 unen 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 irrigación 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 clorhidrato 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  $\geq 150$  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 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, 30, 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

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. Nazarena De Robertis  
Apoderada  
Laboratorio VANNIER S.A.

  
Farm. María Florencia Pérez  
Médica Responsable  
Laboratorio VANNIER S.A.

IE-2023-117859974-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-116749545- VANNIER - Prospectos - Certificado N50.666

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.05 12:43:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.05 12:43:51 -03:00