



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12007-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 28 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-009301-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009301-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDÓ:

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRAMADOLTEN PLUS / PARACETAMOL – TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PARACETAMOL 325 mg – TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.628 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009301-17-2

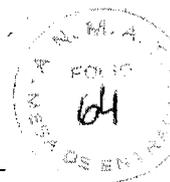
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.28 10:03:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TRAMADOLTEN PLUS, Comprimidos recubiertos

Página 1 de 21



PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN PLUS

PARACETAMOL

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opioide.

INDICACIONES

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides μ , δ , y κ con una afinidad más alta por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y aumento de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene un efecto respiratorio depresivo. De manera similar, la motilidad gastrointestinal no es modificada. Los efectos cardiovasculares por lo general son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo a un sexto de aquella de la morfina. El preciso mecanismo de las propiedades analgésicas de paracetamol se desconoce y puede involucrar efectos centrales y periféricos.

Propiedades Farmacocinéticas

Generales

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

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

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

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

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

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

Absorción

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

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

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Efecto de los alimentos

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

Distribución

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

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

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

Metabolismo

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

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

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

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

Eliminación

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

La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es un poco más corta en los niños y algo más prolongada en los neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina del cuerpo principalmente mediante la formación de conjugados de glucurónido y sulfato

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



en un modo dependiente de la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin alteraciones en la orina. de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia hepática

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Adultos y niños de más de 16 años

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

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

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

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

Bajo ninguna circunstancia, se debe administrar TRAMADOLTEN PLUS durante un período más prolongado que el estrictamente necesario. Si el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con TRAMADOLTEN PLUS es requerido como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se debe realizar un control regular y cuidadoso (con interrupciones en el tratamiento, cuando fuera posible), a fin de evaluar si es necesaria la continuación del tratamiento. El TRAMADOLTEN PLUS puede administrarse independientemente de los alimentos.

Uso Pediátrico (niños de menos de 16 años)

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

Uso en personas mayores de 65 años de edad

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

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

Uso en Insuficiencia Renal

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 10 y 30 ml/min), la dosis se debe aumentar cada

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

Uso en Insuficiencia Hepática

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

CONTRAINDICACIONES

TRAMADOLTEN PLUS no debe ser administrado a pacientes que previamente han demostrado hipersensibilidad al tramadol, al paracetamol, a cualquier otro componente de este producto o a opioides ni en las siguientes situaciones:

Pacientes con una obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal presunta o conocida (p. ej. obstrucción intestinal o estenosis), o cualquier otra enfermedad o afección que afecte el tránsito intestinal (p. ej. ileo de cualquier tipo).

También está contraindicado en cualquier situación en la que estén contraindicados los opioides incluyendo casos de intoxicación aguda con alcohol, sustancias hipnóticas, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas. TRAMADOLTEN PLUS puede empeorar la depresión del Sistema Nervioso Central y la depresión respiratoria en estos pacientes.

Pacientes con Insuficiencia hepática o renal severa.

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

Pacientes con alcoholismo agudo, delirium trémens y trastornos convulsivos.

Pacientes con asma aguda u otra enfermedad que curse con obstrucción de las vías aéreas o estado asmático.

Pacientes con depresión respiratoria aguda, niveles elevados de dióxido de carbono en sangre y cor pulmonale.

Pacientes con depresión severa del Sistema Nervioso Central, aumento de la presión intracraneal y lesiones en la cabeza.

Mujeres que estén amamantando, embarazadas o durante el trabajo de parto y parto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad

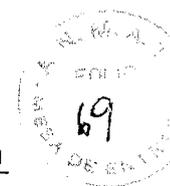
TRAMADOLTEN PLUS contiene paracetamol. El paracetamol se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de paracetamol en dosis que exceden los límites máximos diarios y frecuentemente involucran más de un producto que contiene paracetamol.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman paracetamol.

La dosis máxima diaria de paracetamol incluye todas las vías de administración (intravenosa, oral y rectal) y todos los productos que contienen paracetamol (soluciones orales/gotas, jarabes, comprimidos, cápsulas, supositorios, etc.). Se debe indicar a los pacientes que no superen la dosis diaria máxima recomendada de paracetamol (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica lo antes posible en caso de sospecha de sobredosis de paracetamol.

Se debe indicar a los pacientes que no esperen hasta que aparezcan los síntomas (ver SOBREDOSIFICACIÓN, Paracetamol).

Uso en enfermedad hepática

TRAMADOLTEN PLUS está contraindicado en pacientes con deterioro de la función hepática. En pacientes con función hepática comprometida el paracetamol podría exacerbar la insuficiencia hepática. El control del dolor también puede verse comprometido ya que el tramadol no se metaboliza adecuadamente.

TRAMADOLTEN PLUS no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función hepática. Los factores de riesgo teóricos de hepatotoxicidad por paracetamol en pacientes con enfermedad hepática crónica incluyen: disminución del metabolismo de paracetamol, aumento en la actividad del sistema de enzimas del citocromo P450 o depleción de los depósitos de glutatión. Se deberá monitorear la función hepática en pacientes con enfermedad hepática.

Uso con otros productos que contienen paracetamol

Debido al potencial de hepatotoxicidad por paracetamol en dosis superiores que la recomendada, TRAMADOLTEN PLUS no debe utilizarse de manera concomitante con otros productos que contengan paracetamol. La dosis máxima diaria de paracetamol incluye todas las vías de administración (intravenosa, oral y rectal) y todos los productos que contienen paracetamol (soluciones orales/gotas, jarabes, comprimidos, cápsulas, supositorios, etc.).

Riesgo de Convulsiones

Se han informado casos de convulsiones en pacientes que recibieron tramadol dentro del rango recomendado de dosis. Los informes espontáneos posteriores a la comercialización indican que el riesgo de convulsiones aumenta con dosis de tramadol superiores al rango recomendado (ver también Riesgo de síndrome serotoninérgico e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (antidepresivos o anorexígenos ISRS) o inhibidores de la recaptación de norepinefrina (ISRN), antidepresivos tricíclicos (TCA) (p. ej. imipramina y amitriptilina) y otros compuestos tricíclicos (por ejemplo, ciclobenzaprina, prometazina, etc.) u opioides.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

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

Reacciones anafilactoides

Se han informado reacciones anafilactoides serias y en pocos casos, fatales, en pacientes que recibieron tratamiento con tramadol. Cuando ocurren, estas reacciones generalmente se producen luego de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas informadas incluyen: prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a la codeína y otros opioides pueden tener mayor riesgo y por lo tanto no deben recibir TRAMADOLTEN PLUS (ver CONTRAINDICACIONES).

Se han informado casos, posteriores a la comercialización, de hipersensibilidad y anafilaxia asociadas con el uso de paracetamol. Los signos clínicos incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, erupción cutánea, prurito y vómitos. Se han informado casos infrecuentes de anafilaxia potencialmente mortal que requirieron atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes que suspendan inmediatamente TRAMADOLTEN PLUS y busquen cuidado médico si experimentan estos síntomas. No prescribir TRAMADOLTEN PLUS a pacientes alérgicos al paracetamol.

Toxicomanía, adicción y dependencia de fármacos

El tramadol tiene el potencial de causar dependencia psíquica y física del tipo de la morfina (μ opioide). El fármaco se ha asociado con deseo intenso de consumir, conducta de búsqueda de fármacos y desarrollo de tolerancia. Se han informado casos de abuso y dependencia de tramadol. TRAMADOLTEN PLUS no debe utilizarse en pacientes dependientes de los opioides. El tramadol puede reiniciar la dependencia física en pacientes que previamente han sido dependientes o han utilizado crónicamente otros opioides. En pacientes con tendencia al abuso de fármacos, o antecedentes de dependencia de fármacos y en pacientes que utilizan opioides de manera crónica, no se recomienda el tratamiento con TRAMADOLTEN PLUS.

La adecuada evaluación del paciente, las prácticas de prescripción correctas, la reevaluación periódica del tratamiento y la correcta dispensación y almacenamiento son medidas adecuadas que ayudan a limitar el abuso de fármacos opioides.

El abuso y la adicción son conceptos separados y diferentes de la dependencia y tolerancia física. Asimismo, el abuso de opioides puede producirse en ausencia de verdadera adicción y está caracterizado por el uso indebido para fines no médicos, generalmente en combinación con otras sustancias psicoactivas. La tolerancia, así como la dependencia física y psicológica, pueden

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



desarrollarse con la administración repetida de opioides y no son en sí mismas evidencia de un trastorno adictivo o abuso.

Las preocupaciones sobre abuso, adicción y distracción no deben evitar el tratamiento adecuado del dolor. Se ha informado que el desarrollo de adicción a analgésicos opiáceos en pacientes tratados adecuadamente es poco frecuente. Sin embargo, no se dispone de datos que permitan establecer la verdadera incidencia de la adicción en pacientes con dolor crónico.

Síntomas de abstinencia

Pueden aparecer síntomas de abstinencia si se suspende abruptamente la administración de TRAMADOLTEN PLUS. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, escalofríos, dolor, náuseas, temblores, diarrea, síntomas de las vías respiratorias superiores, piloerección y en raras ocasiones, alucinaciones. También se observaron con menor frecuencia, con la suspensión del medicamento: ataques de pánico, ansiedad intensa, parestesias y acúfenos. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de abstinencia pueden aliviarse mediante la re-institución del tratamiento con opioides seguida de una reducción gradual de la dosis del medicamento combinada con soporte sintomático.

Riesgo de Sobredosis

Las potenciales consecuencias serias de la sobredosis con TRAMADOLTEN PLUS son depresión del Sistema Nervioso Central, depresión respiratoria, convulsiones y muerte (ver Riesgo de convulsiones y Sistema respiratorio). Una posible consecuencia seria de sobredosis con paracetamol es la necrosis hepática (centrolobulillar), que produce falla hepática y muerte.

En el caso de una presunta sobredosis, se debe buscar inmediatamente ayuda de emergencia e iniciar el tratamiento sin demora aunque los síntomas no sean aparentes. Al tratar un caso de sobredosis con tramadol, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de soporte general (ver SOBREDOSIFICACIÓN, Tratamiento de la sobredosis).

No prescribir TRAMADOLTEN PLUS a pacientes con tendencias suicidas o propensos a la adicción.

TRAMADOLTEN PLUS no debe tomarse en dosis superiores a las recomendadas por el médico. La prescripción sensata de tramadol es esencial para el uso seguro de este fármaco. En los pacientes que están deprimidos o tienen tendencias suicidas, debe considerarse el uso de analgésicos no narcóticos. Se debe advertir a los pacientes sobre el uso concomitante de productos que contienen tramadol y alcohol, debido a los potenciales efectos aditivos de estos agentes sobre el SNC. Debido a sus efectos depresivos acumulados, el tramadol se debe prescribir con precaución en pacientes cuya enfermedad requiere la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, relajantes musculares, antidepresivos u otros fármacos depresores del SNC. Se debe advertir a los pacientes acerca de los efectos depresivos aditivos de estas combinaciones.

Hipertensión intracraneana o traumatismo de cráneo

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



TRAMADOLTEN PLUS está contraindicado en pacientes con aumento de la presión intracraneana o lesiones en la cabeza. Los efectos depresores respiratorios de los opioides incluyen retención de dióxido de carbono y un aumento secundario en la presión del líquido cefalorraquídeo, y pueden ser marcadamente exagerados en estos pacientes. Además, los cambios pupilares (miosis) producidos por tramadol pueden ocultar la existencia, la extensión o el curso de la patología intracraneal (ver Sistema respiratorio, Depresión respiratoria).

Sistema Respiratorio

Depresión respiratoria

Administrar TRAMADOLTEN PLUS con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, reserva respiratoria disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, ya que en estos pacientes incluso dosis terapéuticas de TRAMADOLTEN PLUS pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de apnea. En estos pacientes debe considerarse la administración de analgésicos no opioides alternativos. Cuando se administran grandes dosis de tramadol junto con anestésicos o alcohol puede producirse depresión respiratoria. La depresión respiratoria debe tratarse de igual manera que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, utilizada con precaución ya que puede precipitar las convulsiones.

Metabolismo ultrarrápido de los citocromos P450 (CYP) 2D6

Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos CYP2D6. Estos individuos convierten el tramadol más rápidamente que otras personas en su metabolito opioide más potente, O-desmetil-tramadol (M1). Esta rápida conversión podría producir más efectos secundarios que lo esperado, incluyendo depresión respiratoria potencialmente mortal (ver Mujeres en período de lactancia). La prevalencia de este fenotipo de CYP2D6 varía ampliamente en la población.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones cutáneas serias

En raros casos el paracetamol puede causar reacciones cutáneas serias, tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (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, y 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.

Sistema endócrino y metabolismo

Hiponatremia

Se han informado muy raramente casos de hiponatremia con el uso de tramadol, generalmente en pacientes con factores de riesgo predisponentes, tales como pacientes de edad avanzada y/o

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



pacientes que toman medicamentos concomitantes que puedan producir hiponatremia (por ejemplo, antidepresivos, benzodiazepinas, diuréticos). En algunos informes, la hiponatremia pareció ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), y se resolvió con la suspensión del medicamento y el tratamiento adecuado (por ejemplo, restricción de fluidos). Durante el tratamiento con TRAMADOLTEN PLUS, se recomienda monitoreo para descartar signos y síntomas de hiponatremia en pacientes con factores de riesgo predisponentes.

Sistema Nervioso Central

Interacción con depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

TRAMADOLTEN PLUS debe utilizarse con precaución y en menores dosis cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC, tales como alcohol, opioides, agentes anestésicos, narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes o sedantes tipo hipnóticos. El tramadol aumenta el riesgo de depresión del SNC y depresión respiratoria en estos pacientes.

Es posible que TRAMADOLTEN PLUS tenga efectos aditivos cuando se usa en combinación con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causen depresión del Sistema Nervioso Central.

Riesgos del uso concomitante con benzodiazepinas u otros depresores del SNC

El uso concomitante de opiáceos, incluyendo TRAMADOLTEN PLUS, con benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, puede resultar en depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. El uso concomitante de TRAMADOLTEN PLUS y benzodiazepinas u otros depresores del SNC debe reservarse para pacientes en los que sean inadecuadas otras opciones alternativas de tratamiento (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). La dosis y duración del tratamiento deben mantenerse en el mínimo requerido. Debe realizarse un estrecho seguimiento a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Uso con alcohol

TRAMADOLTEN PLUS no debe utilizarse de manera concomitante con el consumo de alcohol.

Uso con inhibidores de la MAO

El uso concomitante de TRAMADOLTEN PLUS con inhibidores de la monoaminoxidasa está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES).

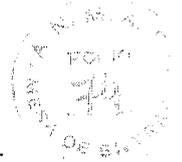
Los estudios en animales mostraron un aumento en las muertes con la administración combinada de inhibidores de la MAO y tramadol. El uso concomitante de tramadol con inhibidores de la MAO o ISRSs aumenta el riesgo de eventos adversos, incluyendo convulsiones (ver Riesgo de convulsiones e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS) y síndrome serotoninérgico.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Riesgo del síndrome serotoninérgico

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso de productos con tramadol, incluyendo TRAMADOLTEN PLUS, especialmente con el uso concomitante de agentes serotoninérgicos como ISRS, ISRN, TCA, inhibidores de la MAO (como linezolid y azul de metileno), triptanos y otros agentes serotoninérgicos (p. ej., litio o Hierba de San Juan) y precursores de serotonina, tales como L-triptófano, con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina y con fármacos que afecten el metabolismo de tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede suceder dentro de la dosis recomendada (ver Riesgo de convulsiones, CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Fármacos que inducen el umbral de convulsiones).

Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, alteraciones de la coordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Trastornos gastrointestinales

Se debe tener precaución al prescribir TRAMADOLTEN PLUS a pacientes con trastornos gastrointestinales subyacentes que puedan predisponerlos a obstrucción. El tramadol puede reducir la motilidad estomacal.

Afecciones abdominales agudas

La administración de TRAMADOLTEN PLUS puede complicar la evaluación clínica de pacientes con afecciones abdominales agudas.

Trastornos renales

Uso en enfermedad renal

TRAMADOLTEN PLUS está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (definida como una tasa de filtración glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m²). Se ha informado que el paracetamol produce toxicidad en esta población.

TRAMADOLTEN PLUS no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. La experiencia con tramadol sugiere que el deterioro de la función hepática da lugar a una disminución en la tasa y en el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1 (ver CONTRAINDICACIONES). No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <10 ml/min). En pacientes con clearance de creatinina entre 10 y 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosificación de TRAMADOLTEN PLUS se aumente para no exceder los 2 comprimidos cada 12 horas.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TRAMADOLTEN PLUS, Comprimidos recubiertos

Página 12 de 21



Trastornos endócrinos

Insuficiencia suprarrenal

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

Deficiencia de andrógenos

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

PRECAUCIONES GENERALES

No debe excederse la dosis recomendada de TRAMADOLTEN-PLUS.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios *in vitro* indican que es improbable que el tramadol inhiba el metabolismo mediado por el CYP3A4 de otros fármacos, cuando el primero se administra de manera concomitante en dosis terapéuticas. Aparentemente, el tramadol no induce su propio metabolismo en humanos, debido a que las concentraciones plasmáticas observadas luego de múltiples dosis orales son más elevadas que las esperadas en base a los datos de dosis única. El tramadol es un leve inductor de vías metabólicas seleccionadas medidas en animales.

El tramadol se convierte en el metabolito activo M1 a través de CYP2D6 y como tal, está sujeto a inhibidores de esta enzima que pueden afectar la respuesta terapéutica.

Interacciones fármaco-fármaco

Uso con Inhibidores de la MAO

TRAMADOLTEN PLUS está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la MAO o que los recibieron dentro de los 14 días previos (ver Contraindicaciones, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Fármacos que reducen el umbral convulsivo

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



El tramadol puede aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN), antidepresivos tricíclicos (TCA), antipsicóticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo de causar convulsiones. Si se requiriera tratamiento concomitante de TRAMADOLTEN PLUS con un fármaco que afecta el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos, se recomienda la supervisión estrecha del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Riesgo de convulsiones).

Fármacos que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso de productos con tramadol, incluyendo TRAMADOLTEN PLUS, especialmente con el uso concomitante de agentes serotoninérgicos, tales como ISRS, ISRN, TCA, triptanos, inhibidores de la MAO, como linezolid y azul de metileno, litio o Hierba de San Juan, precursores de serotonina, como L-triptófano, con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina y con fármacos que afectan el metabolismo del tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Si se requiriera tratamiento concomitante de TRAMADOLTEN PLUS con un fármaco que afecte el sistema de neurotransmisores serotoninérgico, se recomienda la supervisión estrecha del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Riesgo del síndrome serotoninérgico).

Uso con benzodiazepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): La administración simultánea de tramadol con otros fármacos de acción central, incluyendo el alcohol, opioides, analgésicos de acción central y drogas psicotrópicas pueden potenciar los efectos depresores del SNC (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacción con depresores del Sistema Nervioso Central).

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiazepinas u otros depresores del SNC tales como sedantes / hipnóticos no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides y alcohol, aumenta el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Uso con carbamazepina

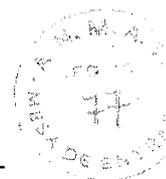
En pacientes que toman carbamazepina el efecto analgésico del tramadol puede reducirse significativamente debido a que la carbamazepina produce un significativo aumento en el metabolismo del tramadol. Debido al riesgo de convulsiones asociado con el tramadol no se recomienda la administración concomitante TRAMADOLTEN PLUS y carbamazepina.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Uso con quinidina

El tramadol es metabolizado a M1 por la isoenzima CYP2D6 P450. La quinidina es un inhibidor selectivo de dicha isoenzima por lo que la administración concomitante de quinidina y tramadol produce un aumento en las concentraciones de tramadol y una reducción en las concentraciones de M1. Se desconocen las consecuencias clínicas de estos hallazgos. Estudios de interacción medicamentosa *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos indican que el tramadol no tiene efecto sobre el metabolismo de la quinidina.

Uso con inhibidores de CYP2D6

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

Uso con cimetidina

No se ha estudiado la administración concomitante del comprimido combinado de tramadol/paracetamol y cimetidina. La administración concomitante de tramadol y cimetidina no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del tramadol. Por lo tanto, no se recomienda ninguna alteración del régimen de dosis de TRAMADOLTEN PLUS.

Uso con digoxina

La vigilancia posterior a la comercialización de tramadol ha revelado raros casos de informes de toxicidad por digoxina.

Uso con compuestos similares a la warfarina

La vigilancia posterior a la comercialización de los productos individuales de tramadol y paracetamol han revelado rara vez alteraciones del efecto de la warfarina, incluyendo el aumento de los tiempos de protrombina. Aunque generalmente dichos cambios tuvieron importancia clínica limitada para los productos individuales, debe realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administran simultáneamente TRAMADOLTEN PLUS y compuestos similares a la warfarina debido a informes de aumento del INR (cociente internacional normalizado) en algunos pacientes.

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

Interacciones del fármaco con los alimentos

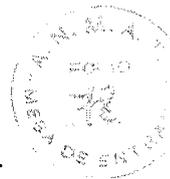
Cuando se administró el medicamento con alimentos, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se retrasó aproximadamente 35 minutos para tramadol y casi una hora para paracetamol. Sin embargo, la concentración plasmática máxima y el grado de absorción de

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



tramadol y paracetamol no se vieron afectados. Se desconoce la importancia clínica de esta diferencia.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Combinación de tramadol/paracetamol

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

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

Tramadol clorhidrato

Carcinogenicidad/Mutagenicidad

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

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

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

Deterioro de la Fertilidad/Efecto sobre la Reproducción

No se observaron efectos sobre la fertilidad para el tramadol con niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg (350 mg/m²) en ratas machos y 75 mg/kg (450 mg/m²) en ratas hembras.

Se evaluó el tramadol en estudios peri- y post-natales en ratas. La progenie de las ratas que recibía niveles de dosis orales (alimentación por sonda) de 50 mg/kg o superiores presentaron disminuciones en el peso, y la supervivencia de las crías disminuyó en una etapa temprana de la lactancia con 80 mg/kg.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Embarazo y Lactancia

TRAMADOLTEN PLUS está contraindicado en mujeres embarazadas, y antes o durante el trabajo de parto. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido el uso seguro en mujeres embarazadas. Se han informado casos de convulsiones neonatales, síndrome de abstinencia neonatal, muerte fetal y partos de fetos muertos con el uso de clorhidrato de tramadol durante la experiencia posterior a la comercialización.

Se ha demostrado que el tramadol pasa a través de la placenta. La proporción media de tramadol sérico en las venas umbilicales en comparación con las venas maternas fue de 0,83 para 40 mujeres que recibieron tramadol durante el trabajo de parto.

Se desconoce el efecto de TRAMADOLTEN PLUS, si lo hubiera, sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración funcional tardíos del niño.

Mujeres en período de lactancia

TRAMADOLTEN PLUS está contraindicado en mujeres en período de lactancia. Luego de una dosis única I.V. de 100 mg de tramadol, la excreción acumulativa en la leche materna, dentro de las 16 horas posteriores a la dosis fue de 100 µg de tramadol (0,1% de la dosis materna) y a 27 µg de M1.

Algunas mujeres son metabolizadoras CYP2D6 ultrarrápidas del tramadol, lo cual puede producir niveles séricos de M1 peligrosamente más elevados de lo esperado, y que podría pasar al lactante. Por lo tanto, el uso materno del tramadol puede producir reacciones adversas serias, incluso la muerte, en lactantes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Sistema Respiratorio).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

El efecto sobre el estado de alerta puede hacer que sea peligroso conducir vehículos y utilizar máquinas.

Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de fármacos que contengan alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos que se han informado con mayor frecuencia en estudios clínicos estuvieron relacionados con el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal. Estos efectos frecuentemente están asociados con otros fármacos con actividad agonista opioide.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

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

Trastornos generales: Astenia, fatiga, sofocos

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

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

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

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

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

Trastornos generales: Dolor torácico, síncope, síndrome de abstinencia, rigidez, reacción alérgica

Trastornos Cardiovasculares: Hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión, edema dependiente.

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

Trastornos del Sistema Gastrointestinal: Disfagia, melena, edema lingual

Trastornos Auditivos y Vestibulares: Acúfenos

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

Trastornos del Sistema Hepático y Biliar: Función hepática anormal, aumento los niveles de SGPT (ALAT) aumento de los niveles de SGOT (ASAT).

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Disminución de peso, hipoglucemia, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, aumento de peso

Trastornos del sistema Musculoesquelético: Artralgia.

Trastornos Plaquetarios, Hemorrágicos y de Coagulación: Aumento del tiempo de coagulación, púrpura

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

Trastornos de la sangre: Anemia

Trastornos del Sistema Respiratorio: Disnea, broncoespasmo

Trastornos de la Piel y Anexos: Dermatitis, eritema exantemático

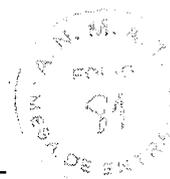
Trastornos del Sistema Urinario: Albuminuria, trastorno de la micción, oliguria, retención de orina

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Trastornos de la Visión: Alteraciones de la visión.

Trastornos de los glóbulos blancos y del Sistema Reticuloendotelial (RES): Granulocitopenia y leucocitosis.

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

Otros eventos que se han informado con el uso de productos que contienen tramadol y para los que no se ha determinado una asociación causal incluyen: vasodilatación, hipotensión ortostática, isquemia de miocardio, edema pulmonar, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis y urticaria, Síndrome de Stevens Johnson/TENS), disfunciones cognitivas, problemas de concentración, depresión, tendencia suicida, hepatitis, insuficiencia hepática, empeoramiento del asma y hemorragia gastrointestinal. Las anormalidades de laboratorio informadas incluyeron creatinina elevada y alteración de las pruebas de la función hepática. Se han informado casos de síndrome serotoninérgico (cuyos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, hiperreflexia, fiebre, escalofríos, temblores y agitación, convulsiones, coma) al usar tramadol de manera concomitante con otros agentes serotoninérgicos, tales como inhibidores de la MAO e ISRSs.

La experiencia posterior a la comercialización con el uso de productos que contengan tramadol incluye informes poco frecuentes de síndrome confusional, miosis, midriasis y trastornos del lenguaje, e informes muy raros de trastornos del movimiento, incluyendo disquinesia y distonía.

Se han informado casos de hipoglucemia en pacientes que tomaban tramadol, en su mayoría de pacientes con factores de riesgo predisponentes, incluyendo diabetes, pacientes de edad avanzada e insuficiencia renal. Debe tenerse precaución al prescribir tramadol a pacientes diabéticos. Podría requerirse un aumento de la frecuencia de monitoreo de la glucemia al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis.

Se han informado muy raramente casos de hiponatremia y/o SIADH en pacientes que toman tramadol, generalmente en pacientes con factores de riesgo predisponentes, tales como edad avanzada, o aquellos que usan medicamentos concomitantes que pueden provocar hiponatremia.

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

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

Toxicomanía, adicción y dependencia de fármacos

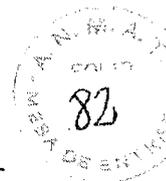
El tramadol puede inducir una dependencia psíquica y física del tipo de la morfina (opioide μ) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Toxicomanía, adicción y dependencia de fármacos).

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



La dependencia y el abuso, incluyendo la conducta de búsqueda de fármacos y las acciones ilícitas para obtener el fármaco, no se limitan a aquellos pacientes con antecedentes de dependencia de opioides. Se ha observado que el riesgo en pacientes con abuso de sustancias es más elevado. El tramadol está asociado con deseo intenso de consumir y desarrollarlo de tolerancia.

Síntomas de abstinencia

Pueden aparecer síntomas de abstinencia si se suspende abruptamente la administración de tramadol. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, escalofríos, dolor, náuseas, temblores, diarrea, síntomas de las vías respiratorias superiores, piloerección y, en raras ocasiones, alucinaciones. Otros síntomas que se observaron con menor frecuencia con la suspensión de tramadol/paracetamol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, parestesia y acúfenos. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de abstinencia pueden aliviarse mediante la re-institución del tratamiento con opioides seguida por una reducción gradual de la dosis del medicamento combinada con soporte sintomático.

SOBREDOSIFICACIÓN

TRAMADOLTEN PLUS es un producto combinado. La presentación clínica de la sobredosis puede incluir signos y síntomas de toxicidad por tramadol, toxicidad por paracetamol o ambas. Los síntomas iniciales de la sobredosis de tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones.

Tramadol

Las potenciales consecuencias serias de una sobredosis del componente de tramadol son depresión respiratoria, el síndrome serotoninérgico, hiponatremia, letargo, coma, convulsiones, ataque cardíaco y muerte. Se han informado casos de muerte en la experiencia posterior a la comercialización en asociación con la sobredosis intencional y no intencional con tramadol. Los síntomas iniciales de sobredosis de tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones. Al tratar un caso de sobredosis se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de soporte general.

Paracetamol

Las potenciales consecuencias serias de sobredosis con paracetamol son necrosis centrolobulillar hepática, que produce insuficiencia hepática y muerte. También pueden producirse necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos en la coagulación. Una sobredosis importante de paracetamol puede causar hepatotoxicidad en algunos pacientes. Los primeros síntomas, observados en las 24 horas, después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, palidez y diaforesis. La evidencia clínica y de laboratorio de la hepatotoxicidad puede no manifestarse hasta 48 a 72 horas después de la ingesta. Ante la sospecha de sobredosis, debe buscarse ayuda de emergencia de inmediato e iniciarse el tratamiento de inmediato, incluso si los síntomas no son aparentes.

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Tratamiento de la sobredosis

Una sobredosis única o múltiple de TRAMADOLTEN PLUS puede ser una sobredosis por múltiples fármacos potencialmente letales, por lo que, de ser posible, se recomienda la consulta a los profesionales especializados que corresponda. Se debe vaciar el estómago rápidamente y, se requiere un tratamiento de apoyo enérgico en caso de intoxicación severa.

A pesar de que naloxona revertirá algunos –pero no todos– los síntomas causados por la sobredosis de tramadol, el riesgo de convulsiones también aumentan con la administración de naloxona. En animales, las convulsiones posteriores a la administración de dosis tóxicas de tramadol, pudieron suprimirse con barbitúricos o benzodiazepinas, pero aumentaron con naloxona. La administración de naloxona no cambió la letalidad de una sobredosis en ratones. En base a la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis sea útil en caso de sobredosis, ya que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

Al tratar un caso de sobredosis de TRAMADOLTEN PLUS, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de respaldo general. Según la indicación se deben adoptar medidas de soporte (incluyendo oxígeno y vasopresores) para manejar el choque circulatorio y edema pulmonar asociado a la sobredosis. Un paro cardíaco o arritmia pueden requerir masaje cardíaco o desfibrilación cardíacos.

Mientras que la naloxona revertirá algunos, pero no todos, los síntomas causados por sobredosis con tramadol, el riesgo de convulsiones también aumenta con la administración de naloxona. En animales, las convulsiones posteriores a la administración de dosis tóxicas de tramadol pudieron suprimirse con barbitúricos o benzodiazepinas, pero aumentaron con la naloxona. La administración de naloxona con no cambió la letalidad de una sobredosis en ratones. En base a la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis sea útil en caso de sobredosis ya que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

En el tratamiento de sobredosis de paracetamol, la descontaminación gástrica con carbón activado se debe administrar justo antes del antídoto del paracetamol, la N-acetilcisteína (NAC), para disminuir la absorción sistémica si se conoce o sospecha que la ingesta de paracetamol se realizó dentro de unas pocas horas de presentarse el paciente. Se deben obtener inmediatamente los niveles séricos del paracetamol si el paciente se presenta después de 4 o más horas de la ingesta, para evaluar el posible riesgo de hepatotoxicidad; los niveles de paracetamol obtenidos antes de las 4 horas de la ingesta pueden ser erróneos. El antídoto N-acetilcisteína debe administrarse, tan pronto como sea posible, por vía de administración intravenosa u oral.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4662-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TRAMADOLTEN PLUS, Comprimidos recubiertos

Página 21 de 21



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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Estuches que contienen 20 comprimidos recubiertos.

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

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

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

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

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

LPD: Mayo2017

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

LLD_Arg_REACH_CO_May2017_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23079538-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 4 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 9301-17-2 certif 56628

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica