



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

DISPOSICIÓN N° + 14151

BUENOS AIRES, 27 DIC 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015835-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRAMACET / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,500 mg - PARACETAMOL 325,000 mg, aprobada por Certificado N° 50.710.

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

UP

*[Handwritten signature]*



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

DISPOSICIÓN N°

**-14151**

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRAMACET / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL. Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,500 mg - PARACETAMOL 325,000 mg, aprobada por Certificado N° 50.710 y Disposición N° 1383/03, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 363 a 431.

UP



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

04951

**DISPOSICIÓN N°**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1383/03 los prospectos autorizados por las fojas 363 a 385, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.710 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015835-15-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**DR. ROBERTO LEÓN**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **14151** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.710 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRAMACET / TRAMADOL CLORHIDRATO  
 - PARACETAMOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS,  
 TRAMADOL CLORHIDRATO 37,500 mg - PARACETAMOL 325,000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1383/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006483-02-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 0309/15.	Prospectos de fs. 363 a 431, corresponde desglosar de fs. 363 a 385.-

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

UP

*[Handwritten signature and initials]*



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización Nº 50.710 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días....., del mes de..... **27 DIC 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-015835-15-0

DISPOSICIÓN Nº

**14151**

Jfs

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
**Dr. ROBERTO LEÓN**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*LP*



**TRAMACET®**  
**TRAMADOL CLORHIDRATO PARACETAMOL**  
 Comprimidos

27 DIC 2016

Industria suiza

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

<b>Tramadol clorhidrato</b>	<b>37,500</b>	<b>mg</b>
<b>Paracetamol</b>	<b>325,000</b>	<b>mg</b>
Celulosa en polvo	26,000	mg
Almidón pregelatinizado	6,500	mg
Glicolato de almidón sódico	6,500	mg
Almidón de maíz	26,000	mg
Estearato de magnesio	2,500	mg
Cera carnauba	0,017	mg
OPADRY® YS-1-6382-G	11,000	mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Analgésico de acción central.


**INDICACIONES Y USO**

**Adultos:**

TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y paracetamol) está indicado para el tratamiento del dolor de moderado a moderadamente intenso en adultos.

TRAMACET® no se ha evaluado de manera sistemática más allá de las 12 semanas en ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, el médico que elija utilizar TRAMACET® durante períodos prolongados deberá reevaluar de manera periódica la utilidad a largo plazo del medicamento para cada paciente individual.

TRAMACET® no se recomienda para tratar el dolor leve que pueda tratarse adecuadamente a través de medidas menores.

  
 FARM. HUIEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168

-14151



**Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad):**

No se observaron diferencias globales con respecto a la seguridad ni a la farmacocinética entre sujetos de  $\geq 65$  años de edad y sujetos más jóvenes. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada, la dosis debe seleccionarse con precaución ya que presentan una mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardíaca, de enfermedad concomitante y de tratamiento con múltiples fármacos.

**Población pediátrica (< 18 años de edad):**

La seguridad y eficacia de TRAMACET® no se han estudiado en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el uso de TRAMACET® en pacientes menores de 18 años.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Mecanismo de acción**

**Tramadol**

El tramadol es un analgésico opioide sintético de acción central. Aunque su modo de acción no se comprende por completo, a partir de pruebas en animales, parecen aplicarse por lo menos dos mecanismos complementarios: unión del precursor y del metabolito M1 a receptores opioides  $\mu$  e inhibición débil de la recaptación de norepinefrina y serotonina.

La actividad opioide se debe tanto a la baja unión de afinidad del compuesto precursor como a la alta unión de afinidad del metabolito M1 O-desmetilado a receptores opioides  $\mu$ . En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente que el tramadol en la producción de analgesia y 200 veces más potente para la unión a opioides  $\mu$ . La analgesia inducida por tramadol solo es parcialmente antagonizada por el antagonista opiáceo naloxona en varias pruebas en animales. La contribución relativa tanto de tramadol como de M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto (ver **Farmacocinética**).

Se ha demostrado que el tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina *in vitro*, al igual que algunos otros analgésicos opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico total del tramadol.

Además de la analgesia, la administración de tramadol puede producir un conjunto de síntomas (incluidos mareos, somnolencia, náuseas, constipación, sudoración y prurito) similar a aquella de los opioides. A diferencia de la morfina, el tramadol no ha demostrado causar liberación de histamina. A dosis terapéuticas, el tramadol no tiene efecto sobre la frecuencia cardíaca, la función del ventrículo izquierdo o el índice cardíaco. Se ha observado hipotensión ortostática.

**Paracetamol**

El paracetamol es un analgésico no salicilato, no opiáceo.

**Combinación de tramadol/paracetamol**

Cuando se evaluó en un modelo animal estándar, la combinación de tramadol y paracetamol exhibió un efecto sinérgico. Es decir, cuando tramadol y paracetamol se administraron juntos, se requirió una cantidad significativamente menor de cada fármaco para producir un efecto analgésico determinado que lo que se esperaría si sus efectos fueran simplemente aditivo. El

  
FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

tramadol alcanza la actividad máxima en 2 a 3 horas con un efecto analgésico prolongado, de modo que su combinación con paracetamol, un agente analgésico de rápido inicio de acción y corta duración, brinda un beneficio significativo a los pacientes, que supera el de los componentes separados.

### Farmacocinética

#### **Tramadol**

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. El tramadol tiene una absorción más lenta y una vida media más prolongada en comparación con el paracetamol.

**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 <sup>a</sup>	(+) - Tramadol	(-) - Tramadol	(+) - M1	(-) - M1	paracetamol
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
$t_{m\acute{a}x}$ (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)

<sup>a</sup> Para el paracetamol, la  $C_{m\acute{a}x}$  se midió como  $\mu$ g/ml.

Un estudio farmacocinético con dosis únicas de TRAMACET<sup>®</sup> en voluntarios no mostró interacciones medicamentosas entre el tramadol y el paracetamol. Sin embargo, con la administración de dosis múltiples orales hasta alcanzar el estado estacionario, la biodisponibilidad del tramadol y el metabolito M1 fue menor para los comprimidos combinados en comparación con tramadol administrado solo. La disminución en el AUC fue del 14% para (+)- tramadol, del 10,4% para (-)- tramadol, del 11,9% para (+)-M1 y del 24,2% para (-)-M1. No es clara la causa de esta biodisponibilidad reducida. Después de la administración de dosis única o múltiple de TRAMACET<sup>®</sup>, no se observó ningún cambio significativo de la farmacocinética del paracetamol en comparación con la administración de paracetamol solo.

#### **Absorción**

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tramadol de los comprimidos de TRAMACET<sup>®</sup>. 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 HCl de tramadol. La concentración plasmática máxima media de tramadol racémico y M1 luego de la administración de dos comprimidos de TRAMACET<sup>®</sup> se produce aproximadamente después de dos y tres horas, respectivamente, luego de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas máximas del paracetamol ocurren dentro de la hora, y no se ven afectadas por la administración concomitante con tramadol. La absorción oral del paracetamol después de la administración del TRAMACET<sup>®</sup> se produce principalmente en el intestino delgado.



-14951



### Efectos de los alimentos

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

### Distribución

El volumen de distribución del tramadol fue de 2,6 y 2,9 l/kg en pacientes hombres y mujeres, respectivamente, después de una dosis intravenosa de 100 mg. La unión del tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20% y la unión también parece ser independiente de la concentración hasta 10 µg/ml. La saturación de la unión a proteínas plasmáticas se produce solamente a concentraciones fuera del rango clínicamente relevante.

El paracetamol parece distribuirse ampliamente en la mayoría de los tejidos corporales, con excepción de las grasas. Su volumen de distribución aparente es de alrededor de 0,9 l/kg. Una parte relativamente pequeña (~20%) del paracetamol se une a la proteína plasmática.

### Metabolismo

Luego de la administración oral, el tramadol se metaboliza ampliamente por varias vías, que incluyen CYP2D6 y CYP3 A4, así como la conjugación de fármaco original y metabolitos. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en la orina como fármaco inalterado, 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 metabolito M1 (O-desmetiltramadol) es farmacológicamente activo en modelos animales.

Los pacientes que son CYP2D6 metabolizadores ultrarrápidos convierten el tramadol en su metabolito activo (M1) más rápida y completamente que otros pacientes.

Por el contrario, algunos pacientes son CYP2D6 metabolizadores pobres del tramadol u otros fármacos (por ej., debrisoquina, dextrometorfano y antidepresivos tricíclicos) (ver **Poblaciones especiales y condiciones, Raza**).

En base a un análisis de farmacocinética poblacional de estudios de fase I realizados en sujetos sanos, las concentraciones de tramadol fueron aproximadamente un 20% superiores en "CYP2D6 metabolizadores pobres" frente a "CYP2D6 metabolizadores amplios", mientras que las concentraciones de M1 fueron 40% menores. Los estudios de interacción *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos, indican que los inhibidores de CYP2D6, tales como fluoxetina y su metabolito norfluoxetina, amitriptilina y quinidina, inhiben el metabolismo del tramadol en varios grados. Se desconoce el impacto farmacológico completo de estas alteraciones en términos de su eficacia o seguridad. El uso concomitante de inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la MAO puede aumentar el riesgo de eventos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

### Paracetamol

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

- conjugación con glucurónido;
- conjugación con sulfato; y
- oxidación por la vía enzimática del citocromo oxidasa de función mixta, P450 dependiente para formar un metabolito intermedio reactivo, que se conjuga con glutatión y se metaboliza

posteriormente para formar cisteína y conjugados de ácido mercaptúrico. La principal isoenzima del citocromo P450 implicada parece ser CYP2E1, con CYP1A2 y CYP3A4 como vías adicionales.

En adultos, la mayor parte de paracetamol es conjugada con ácido glucurónico y en menor medida, con sulfato. Estos metabolitos derivados de glucurónico, sulfato y glutatión carecen de actividad biológica. En lactantes prematuros, recién nacidos y niños pequeños, predomina el conjugado con sulfato.

### Eliminación

El tramadol se elimina principalmente mediante metabolismo por el hígado y los metabolitos se eliminan principalmente por los riñones. Las vidas medias de eliminación plasmática de tramadol y M1 racémicos son de aproximadamente 5-6 y 7 horas, respectivamente, luego de la administración de TRAMACET®. La vida media de eliminación plasmática aparente de tramadol racémico aumentó hasta 7-9 horas con la dosificación múltiple de TRAMACET®.

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 glucurónico y sulfato en un modo dependiente de la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin alteraciones en la orina.

### Poblaciones y afecciones especiales

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de TRAMACET® en pacientes con insuficiencia renal. En base a estudios donde se utilizó tramadol solo, la excreción de tramadol y el metabolito M1 es reducida en pacientes con clearance de creatinina de menos de 30 ml/min. La cantidad total de tramadol y M1 eliminada durante un período de diálisis de 4 horas es menor al 7% de la dosis administrada en base a estudios donde se utilizó tramadol solo. TRAMACET® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Trastornos renales**).

#### Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética y tolerabilidad de TRAMACET® en pacientes con deterioro de la función hepática. Debido a que tanto el tramadol como el paracetamol se metabolizan ampliamente por el hígado, no se recomienda el uso de comprimidos de TRAMACET® en pacientes con insuficiencia hepática (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Trastornos hepáticos**).

#### Pacientes de edad avanzada

En un análisis de farmacocinética poblacional de datos obtenidos en un ensayo clínico de pacientes con dolor crónico tratados con TRAMACET®, que incluyó 55 pacientes de entre 65 y 75 años y 19 pacientes mayores de 75 años, no se observaron cambios significativos en la farmacocinética del tramadol y el paracetamol en pacientes de edad avanzada con función renal y hepática normal.

#### Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de los comprimidos de TRAMACET® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.



**Sexo**

La depuración de tramadol fue un 20% superior en sujetos mujeres en comparación con hombres en cuatro estudios de Fase I de TRAMACET® realizados en 50 hombres y 34 mujeres sanos. Se desconoce la importancia clínica de esta diferencia.

**Raza**

Algunos pacientes son CYP2D6 metabolizadores ultrarrápidos de tramadol debido a un genotipo específico. Estos individuos convierten el tramadol en su metabolito activo (M1) más rápida y completamente que otras personas produciendo niveles séricos de M1 más elevadas que lo esperado. La prevalencia de este fenotipo de CYP2D6 varía ampliamente y se ha estimado en el 0,5 a 1% en chinos, japoneses e hispánicos, 1 a 10% en caucásicos, 3% en afroamericanos, y 16 a 28% en norteafricanos, etíopes y árabes. No hay datos disponibles para otros grupos étnicos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Sistema respiratorio, Poblaciones especiales, Mujeres en período de lactancia**).

Por el contrario, algunos pacientes exhiben el fenotipo CYP2D6 metabolizadores pobres y no convierten al tramadol en el metabolito activo M1 de manera suficiente para beneficiarse con el efecto analgésico del fármaco (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Reseña**). La prevalencia de este fenotipo del CYP2D6 es de aproximadamente el 5-10% en caucásicos y el 1% en asiáticos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Consideraciones posológicas**

TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y paracetamol) no se recomienda para tratar el dolor leve que pueda tratarse adecuadamente a través de medidas menores en los casos en los que el beneficio no supera los posibles efectos secundarios relacionados con el uso de opioides.

No deben administrarse concomitantemente comprimidos de TRAMACET® con otros productos que contengan paracetamol o tramadol.

TRAMACET® puede administrarse independientemente de la comidas.

No debe superarse la dosis máxima recomendada de TRAMACET®.

Tramadol se convierte en el metabolito activo M1 por CYP2D6, por tanto su seguridad y eficacia se controla por la actividad de CYP2D6, la cual posee un alto grado de variabilidad en humanos (ver **ACCION Y FARMACOLOGIA CLINICA, Poblaciones especiales y condiciones, Raza**). Los niveles de la actividad de CYP2D6 se ha asociado con resultados a partir de la administración de tramadol que varían desde una ausencia de efecto hasta respuestas con el potencial de consecuencias médicas serias (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Sistema respiratorio, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Reseña**).

**Dosis recomendada y ajustes de dosis**

**Adultos**

La dosis recomendada de TRAMACET® para el tratamiento del dolor 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.

FARM. HUEI-PING-TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Para algunos pacientes, puede ser beneficioso realizar un período de ajuste de dosis de varios días con ajustes de dosis graduales al inicio del tratamiento con TRAMACET®. Estudios clínicos realizados con tramadol en pacientes con dolor crónico de moderado a moderadamente intenso, indican que la tolerabilidad del tramadol puede mejorarse iniciando el tratamiento con una dosis baja y aumentando la dosis de manera gradual hasta alcanzar dosis que proporcionen suficiente alivio del dolor.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

No se observaron diferencias globales con respecto a la seguridad o la farmacocinética entre sujetos de  $\geq 65$  años de edad y sujetos más jóvenes. Sin embargo, la selección de la dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, la enfermedad o el tratamiento farmacológico concomitantes y el potencial de mayor sensibilidad a eventos adversos.

#### **Uso en pacientes pediátricos**

La seguridad y eficacia de TRAMACET® no se han estudiado en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el uso TRAMACET® en pacientes menores de 18 años.

#### **Manejo de pacientes que requieren medicación de rescate**

Si TRAMACET® se utiliza como medicación de rescate en combinación con comprimidos de tramadol de liberación prolongada, la dosis diaria total de tramadol no debe exceder los 300 mg (8 comprimidos). No deben utilizarse productos con fentanilo como medicación de rescate en pacientes que toman TRAMACET®.

#### **Suspensión del tratamiento**

Pueden aparecer síntomas de abstinencia si se suspende abruptamente la administración de TRAMACET®. 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 TRAMACET® incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa y parestesia. La experiencia clínica indica que los síntomas de abstinencia pueden evitarse reduciendo la dosis de TRAMACET® al momento de la suspensión (ver **TOXICOMANÍA, ADICCIÓN Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS, Síntomas de abstinencia**).

### **CONTRAINDICACIONES**

TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y paracetamol) comprimidos está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes que previamente demostraron hipersensibilidad al tramadol, paracetamol, opioides o cualquier otro componente de este producto.
- Pacientes con presunta o conocida obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal (por ej., obstrucción intestinal o estenosis), o cualquier otra enfermedad o afección que afecte el tránsito intestinal (por ej.: ileo de cualquier tipo).



- Cualquier situación en la que estén contraindicados los opioides, incluyendo intoxicación aguda con cualquiera de los siguientes: alcohol, sustancias hipnóticas, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos. TRAMACET® puede empeorar la depresión del sistema nervioso central y la depresión respiratoria en estos pacientes.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal severa.
- Pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (o dentro de los 14 días posteriores al retiro de dicho tratamiento).
- Pacientes con alcoholismo agudo, delirium tremens y trastornos convulsivos.
- Pacientes con asma agudo u otra enfermedad de 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 cerebroespinal o intracraneal y lesiones en la cabeza.
- Mujeres que estén amamantando, embarazadas o durante el trabajo de parto y parto.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Advertencias y precauciones serias**  
**Hepatotoxicidad**  
 TRAMACET® 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.

**ADVERTENCIAS**

**Sistema hepático**

La administración de paracetamol en dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a lesión hepática, incluido el riesgo de hepatotoxicidad grave y muerte. 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, jarabe, píldoras, cápsulas, supositorios, etc.). Se les debe indicar a los pacientes que no superen la dosis diaria máxima recomendada de paracetamol (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Consideraciones posológicas**). Aconseje a sus pacientes que busquen atención médica lo antes posible en caso de sospecha de sobredosis de paracetamol.

FARM. HUI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168



Aconséjeles que no esperen hasta que aparezcan los síntomas (ver **SOBREDOSIS, Paracetamol**).

**Uso en enfermedad hepática**

TRAMACET® está contraindicado en pacientes con deterioro de la función hepática. En pacientes con la 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.

TRAMACET® 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 de 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 a dosis superiores que la recomendada, TRAMACET® 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, jarabe, píldoras, 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, Interacciones fármaco-fármaco**). El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman:

- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (antidepresivos o anorexígenos SSRI) o inhibidores de la recaptación de norepinefrina (SNRI);
- antidepresivos tricíclicos (TCA) (por ej.: imipramina y amitriptilina) y otros compuestos tricíclicos (por ej.: ciclobenzaprina, prometazina, etc.); u
- opioides.

La administración de tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman:

- inhibidores de la MAO (ver **CONTRAINDICACIONES**);
- 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 (ver **SOBREDOSIS, Tramadol**).

**Reacciones anafilactoides**

Se han informado reacciones anafilactoides serias y, en pocos casos, mortales, 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-

*[Handwritten signature]*



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 TRAMACET® (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 TRAMACET® y busquen cuidado médico si experimentan estos síntomas. No prescribir TRAMACET® 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 ( $\mu$ -opioides). 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. TRAMACET® no deben utilizarse en pacientes dependientes de los opioides. El tramadol puede reiniciar la dependencia física en pacientes que previamente han sido dependientes o 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 TRAMACET®.

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

Se ha establecido una estrategia de manejo de riesgos para avalar el uso seguro y eficaz de TRAMACET®, de acuerdo con la agenda F. Los siguientes se consideran componentes esenciales de la estrategia de manejo de riesgos:

- a) Compromiso de no enfatizar o resaltar el estado de la agenda de TRAMACET® (es decir, agenda F de las Regulaciones de Alimentos y Medicamentos; no enumerada bajo una agenda de la Ley de Medicamentos y Sustancias Controladas [CDSA]) en sus actividades publicitarias o promocionales.
- b) Inclusión de una declaración de balance riesgo-beneficio aprobada en todos los materiales publicitarios o promocionales de TRAMACET®.

El abuso y la adicción son conceptos separados y diferentes de la dependencia y tolerancia físicas. 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 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 opioides 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.

FARM. HUEI-PING-TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

- 13050



Se recomienda encarecidamente llevar un registro detallado de la información de prescripción, incluyendo la cantidad, la frecuencia y las solicitudes de renovación.

**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 TRAMACET® incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, 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.

**Riesgo de sobredosis**

Las potenciales consecuencias serias de la sobredosis con TRAMACET® 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 (ver **Sistema hepático**).

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 **SOBREDOSIS, Tratamiento de la sobredosis**).

No prescribir TRAMACET® a pacientes con tendencias suicidas o propensos a la adicción.

TRAMACET® 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 con tramadol y alcohol, debido a los potenciales efectos aditivos de estos agentes sobre el SNC. Debido a sus efectos depresores acumulados, el tramadol debe prescribirse con precaución en pacientes cuya enfermedad requiera la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, relajantes musculares, antidepressivos u otros fármacos depresores del SNC. Se debe advertir a los pacientes acerca de los efectos depresivos aditivos de estas combinaciones.

**Presión intracraneana o trauma en la cabeza**

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

H

FARM. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168





**Sistema respiratorio**

**Depresión respiratoria**

Administrar TRAMACET® con precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria, e incluso en pacientes con reserva respiratoria disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, ya que en estos pacientes, hasta las dosis terapéuticas de TRAMACET® 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 con medicamentos anestésicos o alcohol, puede producirse depresión respiratoria. La depresión respiratoria debe tratarse de igual manera que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, utilizar con precaución ya que podría precipitar las convulsiones (ver **Riesgo de convulsiones y SOBREDOSIS, Tramadol**).

**Metabolismo ultrarrápido de los citocromos P450 (CYP) 2D6**

Algunos individuos pueden ser CYP2D6 metabolizadores ultrarrápidos. Estos individuos convierten el tramadol más rápidamente que otras personas en su metabolito opioide más potente, el O-desmetiltramadol (M1). Esta rápida conversión podría producir efectos secundarios del tipo opioides más elevados que los esperados incluyendo depresión respiratoria potencialmente mortal (ver **Poblaciones especiales, Mujeres en período de lactancia, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Reseña**). La prevalencia de este fenotipo CYP2D6 varía ampliamente en la población (ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones especiales y condiciones, Raza**).

**Reacciones de hipersensibilidad**

**Reacciones cutáneas serias**

En raros casos, el 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.

**Sistema endocrino 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 pacientes que toman medicamentos concomitantes que pueden producir hiponatremia (por ej.: 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 de TRAMACET® y el tratamiento adecuado (por ej.: restricción de fluidos). Durante el tratamiento con TRAMACET® se recomienda el monitoreo por signos y síntomas de hiponatremia en pacientes con factores de riesgos predisponentes.

**Sistema neurológico**

**Interacción con depresores del sistema nervioso central (SNC)**

TRAMACET® deben utilizarse con precaución y en dosis menores cuando se administran a pacientes que reciben depresores del SNC, tales como alcohol, opioides, agentes anestésicos,

FARM. HUEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes. El tramadol aumenta el riesgo de depresión del SNC y depresión respiratoria en estos pacientes. Es posible que TRAMACET® tenga efectos aditivos cuando se usa en combinación con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causen depresión del sistema nervioso central.

**Uso con alcohol**

TRAMACET® no debe utilizarse de manera concomitante con el consumo de alcohol.

**Uso en pacientes ambulatorios**

TRAMACET® puede deteriorar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Se debe advertir sobre esto a los pacientes que utilizan TRAMACET®.

**Uso con inhibidores de la MAO**

El uso concomitante de TRAMACET® con inhibidores de la MAO 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 aumenta el riesgo de eventos adversos, incluyendo convulsiones (ver **Riesgo de convulsiones e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**) y el síndrome serotoninérgico.

**Riesgo del síndrome serotoninérgico**

El desarrollo de un Síndrome Serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso de productos con tramadol, incluyendo TRAMACET®, especialmente con el uso concomitante de agentes serotoninérgicos, tales como SSRI, SNRI, TCA, inhibidores de la MAO como linezolida y azul de metileno, triptanos y otros agentes serotoninérgicos (por ej.: litio o Hierba de San Juan) y precursores de serotonina como L-triptofan, con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina y con fármacos que afectan el metabolismo del tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede suceder dentro de la dosis recomendada (ver **Riesgo de convulsiones, CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Fármacos que reducen el umbral de convulsiones**).

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

**Trastornos gastrointestinales**

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

**Afecciones abdominales agudas**

La administración de TRAMACET® puede complicar la evaluación clínica de pacientes con afecciones abdominales agudas.

  
FARM. HWEI RING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



## Trastornos renales

### Uso en enfermedad renal

TRAMACET® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (definida como una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se ha informado que el paracetamol produce toxicidad en esta población.

TRAMACET® 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 el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1 (ver **CONTRAINDICACIONES, ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones especiales y condiciones, Insuficiencia renal**).

## PRECAUCIONES

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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.

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. Los ratones recibieron dosis orales de hasta 30 mg/kg (90 mg/m<sup>2</sup> o 0,5 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos de 185 mg/m<sup>2</sup>) 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 (dosis orales de hasta 30 mg/kg, 180 mg/m<sup>2</sup>, o 1 vez la dosis máxima diaria de tramadol en humanos).

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.

No se observaron efectos sobre la fertilidad para el tramadol con niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg (350 mg/m<sup>2</sup>) en ratas machos y 75 mg/kg (450 mg/m<sup>2</sup>) en ratas hembras. Estas dosis son 1,6 y 2,4 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos de 185 mg/m<sup>2</sup>.

No se observaron efectos teratogénicos relacionados con el fármaco en la progenie de ratas tratada por vía oral con 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, (300/2604 mg/m<sup>2</sup> o 1,6 veces la dosis máxima diaria en humanos de tramadol/paracetamol de 185/1591 mg/m<sup>2</sup>), pero no fue teratogénica con este nivel de dosis. La toxicidad para el embrión y el feto consistió en una disminución del peso fetal y un aumento de costillas supernumerarias.

Se evaluó el tramadol solo en estudios peri- y post-natales en ratas. La progenie de las ratas que recibieron niveles de dosis orales (alimentación por sonda) de 50 mg/kg (300 mg/m<sup>2</sup> o 1,6 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos) o superiores presentaron disminuciones en el peso, y la supervivencia de las crías disminuyó en una etapa temprana de

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

14151



la lactancia con dosis de 80 mg/kg (480 mg/m<sup>2</sup> o 2,6 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos).

### **Poblaciones especiales**

#### **Embarazo:**

TRAMACET<sup>®</sup> 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 atraviesa 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 TRAMACET<sup>®</sup>, si lo hubiera, sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración funcional tardíos del niño.

#### **Mujeres en período de lactancia:**

TRAMACET<sup>®</sup> está contraindicado en mujeres en período de lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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 27 µg de M1.

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

#### **Población pediátrica (< 18 años de edad):**

La seguridad y eficacia de TRAMACET<sup>®</sup> no se han estudiado en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el uso de TRAMACET<sup>®</sup> en pacientes menores de 18 años.

#### **Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad):**

En general, en pacientes de edad avanzada, la dosis debe seleccionarse con precaución, ya que presentan una mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardíaca, de enfermedad concomitante y de tratamiento con múltiples fármacos.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

#### **Reseña**

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 únicas. El tramadol es un leve inductor de vías metabólicas seleccionadas medidas en animales.

FARM. HUEI RING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Tramadol se convierte en el metabolito activo M1 por CYP2D6 y como tal, está sujeto a inhibidores de CYP2D6 que pueden afectar la respuesta terapéutica (ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética, Metabolismo**).

### Interacciones fármaco-fármaco

#### **Uso con inhibidores de la MAO**

TRAMACET® 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 de las convulsiones**

El tramadol puede aumentar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), antidepresivos tricíclicos (TCA), antipsicóticos y otros fármacos que reducen el umbral de las convulsiones, y así causar convulsiones. Si fuera clínicamente requerido el tratamiento concomitante de TRAMACET® 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 del síndrome serotoninérgico**

El desarrollo de un Síndrome Serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso de productos con tramadol, incluyendo TRAMACET®, especialmente con el uso concomitante de agentes serotoninérgicos, tales como SSRI, SNRI, TCA, triptanos, inhibidores de la MAO como linezolida y azul de metileno, litio o Hierba de San Juan, precursores de serotonina como L-triptofan, con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina y con fármacos que afectan el metabolismo del tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Si fuera clínicamente requerido el tratamiento concomitante de TRAMACET® 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 **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Riesgo del Síndrome Serotoninérgico**).

#### **Depresores del SNC**

La administración simultánea de tramadol con otros fármacos de acción central, incluyendo el alcohol, analgésicos de acción central, opioides y drogas psicotrópicas puede potenciar los efectos depresores del SNC (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacción con depresores del sistema nervioso central (SNC)**).

#### **Uso con carbamazepina**

Los pacientes que toman carbamazepina, el efecto analgésico del tramadol puede reducirse significativamente. Debido a que la carbamazepina aumenta el metabolismo del tramadol y debido al riesgo de convulsiones asociado con el tramadol, no se recomienda la administración concomitante de TRAMACET® y carbamazepina.

#### **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 del 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 TRAMACET® 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 TRAMACET®.

**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 raras 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 TRAMACET® y compuestos similares a la warfarina debido a informes de aumento del INR (cociente internacional normalizado) en algunos pacientes.

**Interacciones del fármaco con alimentos**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

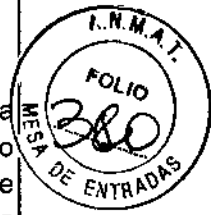
**Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos**

*Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos podrían no reflejar las tasas de reacciones adversas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas al medicamento obtenida de ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y para calcular las tasas aproximadas.*

*[Handwritten signature]*

FARM. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13,100

-14151



Se administraron comprimidos de TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y paracetamol) a 1.597 pacientes durante períodos de extensión abierta o doble ciego en estudios de dolor no maligno crónico. De estos pacientes, 539 tenían 65 años o más. Los eventos que se informaron con mayor frecuencia se produjeron en el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal. Estos efectos frecuentemente están asociados con otros fármacos con actividad de agonistas opioides.

**Tabla 2 Eventos adversos emergentes del tratamiento informados en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con TRAMACET® con dolor crónico<sup>a</sup> y una incidencia mayor que con placebo**

Sistema corporal Eventos adversos	TRAMACET® (N=481) %	Placebo (N= 479) %
<b>Cuerpo en general</b>		
Fatiga	7	2
Sofocos	2	0
Síntomas gripales	3	2
<b>Trastornos cardiovasculares</b>		
Hipertensión	3	1
<b>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</b>		
Cefalea	15	10
Mareos	11	4
Hipostesia	2	0
<b>Trastornos del sistema gastrointestinal</b>		
Náuseas	18	5
Estreñimiento	16	5
Boca seca	8	1
Vómitos	5	1
Dolor abdominal	5	4
Diarrea	5	3
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Somnolencia	14	2
Insomnio	5	1
Anorexia	4	1
Nerviosismo	2	0
<b>Trastornos de la piel y anexos</b>		
Prurito	6	1
Aumento de la sudoración	4	0
Erupción cutánea	3	1

<sup>a</sup> En ensayos controlados con placebo de tres meses de duración

**Incidencia de por lo menos el 1% - Relación causal de al menos posible o mayor**

A continuación se enumeran reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron con una incidencia de por lo menos el 1% en ensayos clínicos con una población de 2.836 sujetos expuestos a tramadol/paracetamol en los 18 estudios combinados de dolor agudo y crónico.

Handwritten mark resembling the number '6'.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0415



Cuerpo en general: astenia, fatiga, sofocos.

Sistema nervioso central y periférico: mareos, cefalea, temblores

Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómitos.

Trastornos psiquiátricos: anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, somnolencia.

Piel y anexos: prurito, erupción cutánea, aumento de la sudoración.

De estas, las reacciones adversas emergentes del tratamiento más frecuentes ( $\geq 5\%$  de los sujetos) fueron náuseas (14%), mareos (10%), somnolencia (9%), constipación (8%), vómitos (5%) y cefalea (5%). Estos datos son coherentes con los datos que se presentan en la Tabla 1.1.

**Eventos adversos emergentes del tratamiento clínicamente relevantes que se produjeron en menos del 1%**

A continuación se enumeran reacciones adversas emergentes del tratamiento clínicamente relevantes que se produjeron con una incidencia menor al 1% en ensayos clínicos con tramadol/paracetamol.

Cuerpo en general: dolor torácico, rigores, síncope, síndrome de abstinencia, reacción alérgica

Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión, edema dependiente

Sistema nervioso central y periférico: ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, migraña agravada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo

Sistema gastrointestinal: disfagia, melena, edema lingual

Trastornos auditivos y vestibulares: acufenos

Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos: arritmia, palpitaciones, taquicardia

Trastornos del sistema hepático y biliar: función hepática anormal, aumento de los niveles de SGPT (ALAT), aumento de los niveles de SGOT (ASAT)

Trastornos del metabolismo y la nutrición: descenso 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, toxicomanía, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia, pesadillas, pensamiento anormal

PARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Pag. 19 de 23



-14151



Trastornos de los glóbulos rojos: anemia

Sistema respiratorio: disnea, broncoespasmo

Trastornos de la piel y anexos: dermatitis, exantema eritematoso

Sistema urinario: albuminuria, trastorno de la micción, oliguria, retención de orina

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 anafilaxia y urticaria, síndrome de Stevens Johnson/TENS), disfunción cognitiva, problemas de concentración, depresión, tendencia suicida, hepatitis, insuficiencia hepática, empeoramiento del asma y hemorragia gastrointestinal. Las anomalías de laboratorio informadas incluyeron valores elevados de creatinina y pruebas de función hepática.

Se han informado casos de síndrome serotoninérgico (cuyos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, hiperreflexia, fiebre, escalofríos, temblores, agitación, convulsiones y coma) al utilizar tramadol de manera concomitante con otros agentes serotoninérgicos, tales como SSRI y MAOI.

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

Se han informado casos de hipoglucemia en pacientes que tomaban tramadol, en su mayoría 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 en la frecuencia de monitoreo de los niveles de glucosa en sangre, 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 erupción cutánea) o los informes de hipersensibilidad secundarios al paracetamol son poco frecuentes y por lo general se pueden controlar al

*[Handwritten signature]*

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



suspender el fármaco y, de ser necesario, administrando tratamiento sintomático. Hubo 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 dependencia psíquica y física del tipo de la morfina ( $\mu$ -opioides) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Toxicomanía, adicción y dependencia de fármacos**).

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 a 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 desarrollo 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 TRAMACET® 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**

**Para manejar un caso de presunta sobredosis de fármaco, pónganse en contacto con su Centro de Toxicología regional aún si no existieran síntomas.**

TRAMACET® es un producto combinado. La presentación clínica de la sobredosis puede incluir los signos y síntomas de toxicidad por tramadol, toxicidad por paracetamol, o ambas.

**Tramadol**

Las potenciales consecuencias serias de sobredosis son depresión respiratoria, 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 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 centrobililar hepática, que produce insuficiencia hepática y muerte. También pueden producirse necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos de la coagulación. Los síntomas

*[Handwritten signature/initials]*



iniciales observados dentro de las 24 horas luego de la sobredosis de paracetamol son 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.

**Tratamiento de la sobredosis**

Una sobredosis única o múltiple de TRAMACET® puede ser una sobredosis por múltiples fármacos potencialmente letales, por lo que se recomienda la consulta con un centro de toxicología regional. Se debe vaciar el estómago rápidamente y se requiere un tratamiento de apoyo enérgico en caso de intoxicación severa.

Al tratar un caso de sobredosis de tramadol, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de soporte general. Según la indicación, se deben adoptar medidas de soporte (incluyendo oxígeno y vasopresores) para manejar el shock circulatorio y edema pulmonar que acompañan la sobredosis. Un paro cardíaco o arritmias pueden requerir masaje 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 benzodiacepinas, pero aumentaron con la naloxona. La administración de naxolona 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 NAC debe administrarse tan pronto como sea posible por vía de administración intravenosa u oral.

**PRESENTACIÓN**

Tramacet® comprimidos: Estuche conteniendo 10 y 20 comprimidos.

**ALMACENAMIENTO**

Almacenar a 25° C, desviaciones permitidas a 15-30° C. Conservar en el envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 50.710

-14151



**Director Técnico:** Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica  
Elaborado por: Cilag Ag, Schaffhausen, Suiza. Importado por JANSSEN CILAG  
Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

FARM HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168