



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-36129961-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-36129961-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIEGFRIED S.A., representante en Argentina de LABORATORIOS MENARINI S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENANTYUM FORTE / TRAMADOL HIDROCLORURO – DEXKETOPROFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL HIDROCLORURO 75 mg – DEXKETOPROFENO 25 mg; aprobado por Certificado N°58.895.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SIEGFRIED S.A., representante en Argentina de LABORATORIOS MENARINI S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENANTYUM FORTE / TRAMADOL HIDROCLORURO – DEXKETOPROFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL HIDROCLORURO 75 mg – DEXKETOPROFENO 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-131560575-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-131560434-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.895 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-36129961-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**ENANTYUM FORTE 75 MG / 25 MG**  
**TRAMADOL HIDROCLORURO / DEXKETOPROFENO**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**  
**VÍA ORAL**

**Industria Alemana**

Venta bajo receta archivada

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno.

Excipientes: Celulosa microcristalina 179,70 mg; Almidón pregelatinizado 29,20 mg; Croscarmelosa sódica 33,07 mg; Fumarato de estearilo y sodio 1,83 mg; Sílice coloidal anhidra 7,37 mg; Opadry II 85F18422 blanco 7,30 mg.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Opioide en combinación con analgésico no opioide.

Código ATC: N02AJ14

**INDICACIONES**

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo, de moderado a intenso, en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Dexketoprofeno es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (M01AE).

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, las PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, que dan lugar a las prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> y PGD<sub>2</sub>, así como a la prostaciclina PGI<sub>2</sub> y a los tromboxanos (TxA<sub>2</sub> y TxB<sub>2</sub>). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el dexketoprofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2.

Tramadol hidrocloreuro es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Es un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opiáceos μ-,δ- y κ- con mayor afinidad por los receptores μ. Su actividad como opiáceo es debida a una baja afinidad de unión de los receptores opiáceos μ- con el compuesto de origen y de una alta afinidad de unión de éstos con el metabolito O-desmetilado M1. En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente como analgésico que tramadol y 200 veces más potente en la afinidad de unión a

receptores  $\mu$ . En varios estudios en animales, únicamente se ha antagonizado parcialmente la analgesia inducida por tramadol con el opiáceo antagonista naloxona. La contribución relativa a la analgesia humana de ambos compuestos, tramadol y M1, depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto.

Como otros opiáceos analgésicos, se ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina in vitro. Estos mecanismos pueden contribuir de manera independiente al perfil analgésico general de tramadol.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 (uno de diez) a 1/6 (uno de seis) respecto a morfina.

### Efectos farmacodinámicos

Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre los principios activos durante ambos modelos de inflamación, agudo y crónico, y sugieren que dosis más bajas de cada principio activo permiten obtener efecto analgésico.

### Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados en diferentes modelos de dolor nociceptivo de moderado a intenso (incluyendo dolor dental, dolor somático o dolor visceral), demostraron una actividad analgésica eficaz de Enantyum Forte.

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, realizado en 606 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una histerectomía abdominal, con una edad media de 47,6 años (rango de 25 a 73), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente a los componentes de forma individual mediante la suma de los valores de la diferencia de intensidad del dolor durante un intervalo de 8 horas (SPID8) después de la primera dosis de medicación del estudio, siendo evaluada la intensidad del dolor en una escala visual analógica de 100 mm (VAS). Un mayor valor de SPID indica un mayor alivio del dolor. El tratamiento con Enantyum Forte resultó en un efecto analgésico significativamente mayor que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol), obteniéndose los siguientes resultados: Enantyum Forte (241,8), dexketoprofeno 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

A las primeras 8 horas tras la administración de Enantyum Forte, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad de dolor (PI-VAS media = 33,6) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 42,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 42,9). También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT (intención de tratar), en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre Enantyum Forte y dexketoprofeno 25 mg (-8,4) y tramadol 100 mg (-5,5), respectivamente.

Los pacientes tratados con Enantyum Forte presentaron una menor necesidad de medicación de rescate para el control del dolor (11,8% de los pacientes en comparación con 21,3% ( $p = 0,0104$ ) y 21,4% ( $p = 0,0097$ ) bajo tratamiento con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente). Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de Enantyum Forte en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a Enantyum Forte sobre dexketoprofeno (-11,0) y tramadol (-9,1), con una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0,0001$ .

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en 641 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una artroplasia total de cadera, con una edad media de 61,9 años (rango de 29 a 80), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente los componentes individuales a las 8 horas después de la primera dosis de medicación del estudio (SPID8). El tratamiento con Enantyum Forte

resultó en un efecto analgésico significativamente superior que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol); Enantyum Forte (246,9), dexketoprofeno 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). A las primeras 8 horas después de la administración de Enantyum Forte, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad del dolor (PI-VAS media= 26,3) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 33,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 33,7).

También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT, en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre Enantyum Forte y dexketoprofeno 25 mg (-8,1) y tramadol 100 mg (-6,3), respectivamente.

La medicación de rescate para controlar el dolor fue requerida por 15,5% de los pacientes tratados con Enantyum Forte, en comparación con un 28,0% ( $p = 0,0017$ ) y un 25,2% ( $p = 0,0125$ ) de los pacientes tratados con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente. Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de Enantyum Forte en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a Enantyum Forte sobre dexketoprofeno (-10.4) y tramadol (-8.3), con una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0,0001$ .

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enantyum Forte en niños y adolescentes.

### FARMACOCINÉTICA:

La administración concomitante de dexketoprofeno y tramadol no tiene efectos en los parámetros farmacocinéticos de cualquiera de los dos componentes en sujetos sanos.

En adultos sanos las concentraciones plasmáticas máximas de dexketoprofeno y tramadol se alcanzan en aproximadamente 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos) y en 1,6 a 2 horas, respectivamente.

#### Dexketoprofeno

##### *Absorción*

Después de la administración oral de dexketoprofeno en humanos, la  $C_{max}$  se alcanza a los 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos).

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la  $C_{max}$  del dexketoprofeno se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de  $t_{max}$ ).

##### *Distribución*

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación de dexketoprofeno son 0,35 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), su volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg. En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del fármaco.

##### *Biotransformación y eliminación*

Tras la administración de dexketoprofeno, en orina sólo se obtiene el enantiómero S(+), demostrando que no se produce conversión al enantiómero R(-) en humanos.

La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuroconjugación seguida de excreción renal.

#### Tramadol

### *Absorción*

Tras la administración oral, se absorbe más del 90% de tramadol. El valor medio de biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de comida.

La diferencia entre el tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debido a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso máximo tras la administración oral es de un 30%.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ( $V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 20%.

Después de la administración de una dosis oral única de tramadol 100 mg en forma de cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables dentro de aproximadamente 15 a 45 minutos, con un valor medio de  $C_{max}$  de 280 a 208 mcg/L y de  $T_{max}$  de 1,6 a 2 horas.

### *Distribución*

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1 % y 0,02 % respectivamente de la dosis administrada).

### *Biotransformación*

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante N-desmetilación y O-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media  $t_{1/2\beta}$  (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

### *Eliminación*

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación  $t_{1/2\beta}$  es aproximadamente 6h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es de 13,3 $\pm$ 4,9 h (tramadol) y 18,5 $\pm$ 9,4 h (O-desmetiltramadol), y en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron 11 $\pm$ 3,2 h y 16,9 $\pm$ 3 , y en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

### *Linealidad/No-linealidad*

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.

## **Datos preclínicos sobre seguridad**

### Combinación tramadol hidrocloreuro-dexketoprofeno

Según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas, los datos preclínicos con la combinación no muestran riesgos especiales para humanos.

La combinación de dexketoprofeno y tramadol no tuvo efecto significativo sobre el sistema cardiovascular según lo evaluado en los test *in vivo* e *in vitro*. Se observó un efecto sobre el tránsito gastrointestinal menor con la combinación en comparación con tramadol solo.

En un estudio de toxicidad crónica en ratas de 13 semanas, se observó un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 6 mg/kg/día para dexketoprofeno y 36 mg/kg/día para tramadol (a las dosis más altas probadas), cuando se administran tanto individualmente como en combinación (correspondiendo a exposiciones basadas en AUC a las dosis únicas del NOAEL de 25.10 veces y 1.38 veces la exposición humana a dexketoprofeno y tramadol, respectivamente, a una única dosis clínica de 25 mg de dexketoprofeno y 75 mg de tramadol).

No se observaron nuevas toxicidades a diferencia de lo anteriormente descrito para dexketoprofeno o tramadol.

### Dexketoprofeno

Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad en la reproducción e inmunofarmacología, no mostraron riesgos especiales en humanos. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 3 mg/kg/día. A dosis altas, el efecto adverso más observado fue erosiones gastrointestinales y úlceras que se desarrollaron de manera dosis-dependiente.

### Tramadol

En exploraciones hematológicas, clínico-químicas e histológicas de la administración oral y parenteral repetida de tramadol en ratas y perros durante 6 a 26 semanas y la administración oral en perros durante 12 meses, no mostraron evidencias de ningún cambio relacionado con las sustancias. Sólo se produjeron manifestaciones del sistema nervioso central tras dosis altas, considerablemente por encima del rango terapéutico: inquietud, salivación, convulsiones y reducción de ganancia de peso. Ratas y perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg del peso corporal, respectivamente. Los perros toleraron dosis rectales de 20 mg/kg del peso corporal sin ninguna reacción.

En ratas, dosis de tramadol de más de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las presas y aumentó la mortalidad neonatal. El retraso en el desarrollo producido en las crías se manifestó en forma de trastornos de osificación y el retraso en la abertura vaginal y los ojos. La fertilidad masculina no se vio afectada. Después de dosis más altas (a más de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa de embarazo reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las presas de más de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en la descendencia.

En algunos sistemas de estudio *in vitro* no hubo evidencia de efectos mutagénicos. Los estudios *in vivo* no mostraron tales efectos.

De acuerdo con los conocimientos adquiridos hasta el momento, tramadol puede ser clasificado como no mutagénico.

Se han realizado estudios en ratas y ratones sobre el potencial tumorigénico de tramadol hidrocloreuro. El estudio en ratas no mostró evidencia de aumento en la incidencia de tumores relacionados con las sustancias. En el estudio en ratones se produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células hepáticas en animales machos (un estudio dosis-dependiente, aumento no significativo de más de 15 mg/kg) y un aumento en los tumores pulmonares en las hembras de todos los grupos de dosis (significativas, pero no dosis-dependientes).

## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno).

Enantyum Forte está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

Para aliviar los síntomas debe usarse la dosis efectiva más baja el menor tiempo necesario (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### *Pacientes de edad avanzada:*

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloreuro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos al día, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Enantyum Forte debe usarse con precaución en estos pacientes.

#### *Insuficiencia hepática:*

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos de Enantyum Forte) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar Enantyum Forte en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Insuficiencia renal:*

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos de Enantyum Forte (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Enantyum Forte en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  59 ml/min).

#### *Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enantyum Forte en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Por ese motivo, no se debe utilizar Enantyum Forte en niños y adolescentes.



## Forma de administración

Vía oral.

Enantyum Forte se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento, por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas.

## **CONTRAINDICACIONES**

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes
- pacientes en los cuales, sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE), precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento
- depresión respiratoria grave.

Enantyum Forte está contraindicado durante el embarazo y la lactancia

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

### *Dexketoprofeno*

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

### **Seguridad gastrointestinal**

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

### **Seguridad renal**

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

### **Seguridad hepática**

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

### **Seguridad cardiovascular y cerebrovascular**

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

### **Reacciones cutáneas**

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### **Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes**

Dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio de un tratamiento adecuado y empeorar así el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía adquirida en la comunidad bacteriana y en complicaciones bacterianas a la varicela. Cuando este medicamento se administra para aliviar el dolor en relación con una infección, se recomienda hacer un seguimiento de la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

### **Otra información**

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

### **Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de Enantyum Forte en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar Enantyum Forte en niños y adolescentes.

### ***Tramadol***

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se excede considerablemente la dosis recomendada, ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante periodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

#### **Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:**

El uso concomitante de Enantyum Forte y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de Enantyum Forte con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas (ver sección "Interacciones medicamentosas").

#### **Metabolismo del CYP2D6**

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación :

<u>Población</u>	<u>Prevalencia %</u>
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

#### **Uso postoperatorio en pediatría**

No se recomienda el uso en pediatría ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de tramadol en esta población.

#### **Niños y adolescentes con deterioro de la función respiratoria**

No se recomienda el uso en niños y adolescentes ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Enantyum Forte en esta población (Véase más arriba el apartado “Población pediátrica”).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Embarazo

No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Enantyum Forte. En los estudios clínicos incluidos en esta sección no se ha establecido un perfil de seguridad de Enantyum Forte durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

#### *Dexketoprofeno*

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a:

- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

#### *Tramadol*

Estudios con tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de tramadol en el embarazo humano.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Considerando lo anterior, Enantyum Forte está contraindicado en el embarazo.

## Lactancia

No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de Enantyum Forte en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

### *Dexketoprofeno*

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

### *Tramadol*

Se encuentran pequeñas cantidades de tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana.

Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Considerando lo anterior, Enantyum Forte está contraindicado durante la lactancia.

## Fertilidad

Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

## **Interacciones Medicamentosas**

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de Enantyum Forte. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

### *Dexketoprofeno*

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

#### Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos ( $\geq 3$  g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.

- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoínas (incluyendo fenitoina) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre.
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Glucósidos cardiacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.



- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

### *Tramadol*

#### *Asociaciones no recomendadas:*

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con tramadol.
- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

#### *Asociaciones que requieren precaución:*

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahydrocannabinol).
- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonia y temperatura corporal > 38 °C y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.
- El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### *Asociaciones a tener en cuenta:*

- La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).
- La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

- Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos conocidos para los componentes de Enantyum Forte de forma independiente, aplican a la combinación fija de los mismos.

#### *Dexketoprofeno*

La influencia de Enantyum Forte sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, debido a la posible aparición de mareos o somnolencia.

#### *Tramadol*

Tramadol puede causar efectos como somnolencia y mareos, incluso si se usa de acuerdo a las instrucciones de uso. Por ese motivo, puede perjudicar las reacciones de los conductores y operarios de máquinas.

Esto sucede particularmente en combinación con otras sustancias psicótropas y con alcohol.

### REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Enantyum Forte y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $<1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$

Muy raras: ( $< 1/10.000$ )

Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles

CLASIFICACIÓN MedDRA POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	Reacción adversa	Frecuencia		
		Enantyum Forte	Dexketoprofeno	Tramadol
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente		
	Neutropenia	-	Muy rara	-
	Trombocitopenia	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)	-	Muy rara	Rara
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.	-	Muy rara	Rara

	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara
	Disminución del apetito	-	Rara	-
	Hipoglucemia			Desconocida
	Hipopotasemia	Poco frecuente		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		Poco frecuente	Rara
	Trastornos cognitivos			Rara
	Estado de confusión			Rara
	Dependencia			Rara
	Alucinaciones			Rara
	Insomnio		Poco frecuente	
	Alteración del ánimo			Rara
	Pesadillas			Rara
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
	Alteración del sueño			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal			Rara
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
	Epilepsia			Rara
	Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Contracciones musculares involuntarias			Rara
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Sincope		Rara	Rara
	Temblor			Rara
	Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara
Midriasis				Desconocida
Miosis				Rara
Edema periorbital		Poco frecuente		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradipnea			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	

mediastínicos	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente
	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Úlcera péptica con hemorragia		Rara	
	Úlcera péptica con perforación		Rara	
	Úlcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función hepática alterada y un aumento de la Gamma-glutamyltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)		Muy rara	
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara

del tejido conjuntivo				
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
	Retención urinaria			Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales), síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia)			Rara/muy rara
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
	Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre		Poco frecuente		
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre		Poco frecuente		

Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).

#### Dexketoprofeno

Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

#### Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## **Sobredosificación**

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

### Síntomas

#### *Dexketoprofeno*

No se conoce la sintomatología después de una sobredosis de dexketoprofeno. Se han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (somnia, vértigo, desorientación y dolor de cabeza) con medicamentos que contienen dexketoprofeno.

#### *Tramadol*

En caso de sobredosis de tramadol, en principio, aparecen los mismos síntomas que con otros analgésicos que actúan a nivel central (opiáceos). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación de la conciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

### Tratamiento

#### *Dexketoprofeno*

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe iniciarse inmediatamente un tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activo en la primera hora posterior a la ingesta. El dexketoprofeno puede eliminarse mediante diálisis.

#### *Tramadol*

Mantener despejadas las vías respiratorias (y evitar la aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentación animal, naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones. En estos casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación oral, se recomienda realizar una descontaminación gastrointestinal con carbón activo dentro de las dos horas posteriores a la ingesta de tramadol.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

## **PRESENTACIONES**

Enantyum Forte: envases con 2, 4, 10, 15, 20, 50 y 100 comprimidos recubiertos (siendo 50 y 100 exclusivas de uso hospitalario)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **MODO DE CONSERVACIÓN**

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

- o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

Elaborado por Menarini Von Heyden GmbH, Leipziger Strasse 7 - 13, 01097 Dresden, Alemania.

Importado y distribuido por: : Siegfried S.A. -Carlos Calvo 2756 C1230AAT – CABA ( Ciudad Autónoma de Buenos Aires)

Información a profesionales y usuarios 0810-333-5431

[www.siegfried.com.ar](http://www.siegfried.com.ar)

Fecha de Última Revisión:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-36129961- SIEGFRIED - Prospectos - Certificado N58.895

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.06 08:37:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.06 08:37:03 -03:00

**Prospecto: información para el paciente**

**ENANTYUM FORTE 75 MG / 25 MG**

**TRAMADOL HIDROCLORURO / DEXKETOPROFENO**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**VÍA ORAL**

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.  
Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Qué es Enantyum Forte y para qué se utiliza**

Enantyum Forte contiene los principios activos hidrocloruro de tramadol y dexketoprofeno.

Tramadol hidrocloruro es un analgésico perteneciente al grupo de los opioides que actúan en el sistema nervioso central. Alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas del cerebro y de la médula espinal.

Dexketoprofeno es un analgésico perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Enantyum Forte se utiliza para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en adultos.

Debe consultar a un médico si no se siente mejor o si empeora.

**Antes de usar Enantyum Forte**

**No tome Enantyum Forte**

- si es alérgico a dexketoprofeno, a tramadol hidrocloruro o alguno de los demás componentes de este medicamento
- si es alérgico al ácido acetilsalicílico o a otro AINE
- si ha sufrido ataques de asma, rinitis alérgica aguda (un período corto de inflamación de la mucosa de la nariz), pólipos nasales (formaciones carnosas en el interior de la nariz debido a la alergia), urticaria (erupción en la piel), angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar) o sibilancias en el pecho tras haber tomado ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos
- si ha sufrido reacciones fotoalérgicas o fototóxicas (forma especial de enrojecimiento o de quemaduras de la piel expuesta a la luz solar) durante la toma de ketoprofeno (un AINE) o fibratos (medicamentos usados para reducir los niveles de grasas en sangre)

- si tiene úlcera péptica, hemorragia de estómago o de intestino o si ha sufrido en el pasado hemorragia, ulceración o perforación de estómago o de intestino, incluyendo si es debido al uso previo de AINEs
- si tiene problemas digestivos crónicos ( p. ej., indigestión, ardor de estómago)
- si tiene enfermedad inflamatoria crónica del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
- si tiene insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal moderada a grave o insuficiencia hepática grave
- si tiene trastornos hemorrágicos o trastornos de la coagulación de la sangre
- si está gravemente deshidratado (ha perdido mucho líquido corporal) debido a vómitos, diarrea o consumo insuficiente de líquidos
- si tiene intoxicación aguda por alcohol, por pastillas para dormir, analgésicos, o medicamentos que afecten al estado de ánimo y a las emociones
- si también está tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ciertos medicamentos usados para el tratamiento de la depresión) o si los ha tomado en los últimos 14 días antes de iniciar el tratamiento con éste medicamento (ver “Uso de Enantyum Forte con otros medicamentos”)
- si tiene epilepsia o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de estas crisis puede aumentar
- si respira con dificultad
- si está embarazada o en período de lactancia.

Antes de iniciar el tratamiento con Enantyum Forte, informe a su médico si Ud. padece o tiene cualquiera de las situaciones anteriores descriptas.

**Tenga especial cuidado con Enantyum Forte y consulte a su médico antes de empezar a tomar Enantyum Forte:**

- si es alérgico o ha tenido problemas de alergia en el pasado;
- si tiene enfermedades del riñón, del hígado o del corazón (hipertensión y/o insuficiencia cardíaca), así como retención de líquidos o ha sufrido alguna de estas enfermedades en el pasado;
- si está tomando diuréticos;
- si tiene problemas del corazón, antecedentes de ataques cerebrales, o piensa que podría tener riesgo de sufrir estos trastornos (p. ej., si tiene la tensión arterial alta, diabetes, colesterol alto o es fumador) debe consultar este tratamiento con su médico. Los medicamentos como este se pueden asociar con un pequeño aumento del riesgo de sufrir ataques del corazón (infartos de miocardio) o un derrame cerebral. Cualquier riesgo es más probable que ocurra cuando se emplean dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado;
- si es un paciente de edad avanzada: puede sufrir una mayor incidencia de efectos indeseables. Si estos ocurren, consulte a su médico inmediatamente;
- si es una mujer con problemas de fertilidad: Este medicamento puede afectar a su fertilidad, por lo que no debe tomarlo si está planificando quedarse embarazada o si se está sometiendo a estudios de fertilidad;
- si sufre un trastorno en la producción de sangre y células sanguíneas;
- si tiene lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo (enfermedades del sistema inmunitario que afectan al tejido conectivo);
- si ha sufrido en el pasado enfermedad inflamatoria crónica del intestino (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn);
- si sufre o ha sufrido en el pasado trastornos estomacales o intestinales;
- si tiene una infección, consulte el apartado "Infecciones" a continuación;
- si está tomando otros medicamentos que aumentan el riesgo de úlcera péptica o sangrado, por ejemplo, corticosteroides orales, algunos antidepresivos (del tipo ISRS, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina), agentes que previenen la formación de coágulos como aspirina o

anticoagulantes tipo warfarina. En estos casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento: podría ser que su médico le recetase un medicamento adicional para proteger su estómago;

- si está tomando otros medicamentos que contengan las mismas sustancias activas que este medicamento, no sobrepase la dosis máxima diaria de dexketoprofeno o tramadol;
- si piensa que tiene adicción a otros analgésicos (opioides);
- si tiene alteraciones de la conciencia (si siente que va a desmayarse);
- si está en estado de shock (un signo de ese estado puede ser el sudor frío);
- si tiene un aumento de presión cerebral (posiblemente tras una lesión o enfermedad cerebral);
- si tiene dificultad para respirar;
- si padece porfiria.

Tramadol puede provocar adicción física y psicológica. Cuando se toma tramadol durante un periodo de tiempo prolongado, su efecto puede disminuir, siendo necesario tomar dosis mayores (desarrollo de tolerancia). En pacientes con tendencia al abuso de medicamentos o aquellos con dependencia a medicamentos, se debe llevar a cabo el tratamiento con Enantyum Forte sólo durante periodos cortos de tiempo y bajo estricto control médico.

Informe a su médico si aparece alguno de estos problemas durante el tratamiento con Enantyum Forte o si aparecieron en el pasado.

El tramadol es transformado en hígado por una enzima. Algunas personas tienen una variación de esta enzima y esto puede afectar a cada persona de formas diferentes. En algunas personas, es posible que no se consiga un alivio suficiente del dolor, mientras que otras personas tienen más probabilidades de sufrir efectos adversos graves. Si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos, debe dejar de tomar este medicamento y consultar con un médico de inmediato: respiración lenta o superficial, confusión, somnolencia, pupilas contraídas, malestar general o vómitos, estreñimiento, falta de apetito.

### **Infecciones**

Dexketoprofeno puede ocultar síntomas de infecciones como fiebre y dolor. Por tanto, es posible que este medicamento retrase el adecuado tratamiento de la infección, lo que puede provocar un mayor riesgo de complicaciones. Esto se ha observado en neumonía causada por bacterias e infecciones bacterianas de la piel relacionadas con la varicela. Si toma este medicamento mientras tiene una infección y los síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico de inmediato.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. El tramadol se excreta en la leche materna.

El uso de Enantyum Forte está contraindicado en el embarazo así como durante la lactancia.

Si es una mujer con problemas de fertilidad: No hay datos disponibles para evaluar los efectos de Enantyum Forte en la fertilidad. Por lo tanto, no debe tomarse este medicamento si está planificando quedarse embarazada o si se está sometiendo a estudios de fertilidad.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en niños ni adolescentes.

### Uso en niños y adolescentes con problemas respiratorios

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enantyum Forte en niños y adolescentes.

### **Conducción y uso de máquinas**

Enantyum Forte puede afectar su habilidad para conducir y para usar máquinas, dado que puede provocar mareos, visión borrosa o somnolencia como efectos indeseables al tratamiento. Esto sucede, principalmente, cuando se toma Enantyum Forte con medicamentos que afectan al estado de ánimo y a las emociones, o cuando se toma con alcohol.

Si se ve afectado, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **Uso de Enantyum Forte con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse conjuntamente y otros que pueden requerir un ajuste de dosis si se toman conjuntamente.

Informe siempre a su médico si, además de Enantyum Forte, está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

Asociaciones con Enantyum Forte no recomendadas:

- Ácido acetilsalicílico, corticosteroides u otros medicamentos antiinflamatorios
- Warfarina, heparina u otros medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos
- Litio, utilizado para tratar algunas alteraciones del estado de ánimo
- Metotrexato, utilizado para la artritis reumatoide y el cáncer
- Hidantoínas y fenitoína, utilizados para la epilepsia
- Sulfametoxazol, utilizado para las infecciones bacterianas
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (medicamentos para el tratamiento de la depresión).

Asociaciones con Enantyum Forte que requieren precaución:

- Inhibidores de la ECA, diuréticos, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II, utilizados para el control de la presión arterial elevada y trastornos del corazón
- Pentoxifilina, utilizados para tratar úlceras venosas crónicas
- Zidovudina, utilizada para tratar infecciones virales
- Clorpropamida y glibenclamida, utilizados para la diabetes
- Antibióticos aminoglucósidos, usados para el tratamiento de infecciones bacterianas.
- El uso concomitante de Enantyum Forte y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de somnolencia, dificultad para respirar (depresión respiratoria), coma y puede ser potencialmente mortal. Debido a esto, el uso concomitante sólo debería considerarse cuando no son posibles otras opciones de tratamiento. Sin embargo, si su médico le prescribe Enantyum Forte junto con medicamentos sedantes, se debe limitar la dosis y la duración del tratamiento concomitante. Informe a su médico sobre todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga cuidadosamente la dosis recomendada por su médico. Podría ser de ayuda

informar a amigos o familiares para que tengan en cuenta los signos y síntomas indicados anteriormente. Póngase en contacto con su médico cuando experimente estos síntomas.

Asociaciones con Enantyum Forte a tener en cuenta:

- Quinolonas (p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina) utilizados para infecciones bacterianas
- Ciclosporina o tacrolimus, utilizados para tratar enfermedades del sistema inmunitario y en trasplantes de órganos
- Estreptoquinasa y otros medicamentos trombolíticos y fibrinolíticos; es decir, medicamentos utilizados para deshacer coágulos
- Probenecid, utilizado para la gota
- Digoxina, utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica -
- Mifepristona, utilizado para la interrupción del embarazo
- Antidepresivos del tipo Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)
- Antiagregantes plaquetarios utilizados para reducir la agregación plaquetaria y la formación de coágulos
- Tenofovir, deferasirox, pemetrexed.

El efecto analgésico de tramadol puede verse reducido y el tiempo de acción disminuido si también toma medicamentos que contengan:

- Carbamazepina (para ataques epilépticos)
- Buprenorfina, nalbufina, o pentazocina (analgésicos)
- Ondansetrón (previene las náuseas)

El riesgo de efectos indeseables aumenta:

- si toma tranquilizantes, pastillas para dormir, otros analgésicos como la morfina y la codeína (también como medicamento para la tos), o alcohol mientras esté tomando Enantyum Forte. Puede sentir sueño o sentir que podría desmayarse. Consulte a su médico si esto ocurre.
- si está tomando medicamentos que puedan provocar convulsiones (ataques), como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de padecer un ataque puede aumentar si toma Enantyum Forte al mismo tiempo. Su médico le informará si Enantyum Forte es adecuado para usted.
- si está tomando ciertos antidepresivos. Enantyum Forte puede interactuar con estos medicamentos y puede experimentar síntomas como contracciones musculares rítmicas involuntarias (incluyendo los músculos que controlan el movimiento de los ojos), agitación, sudoración excesiva, temblores, exageración de los reflejos, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal superior a 38°C.
- si toma anticoagulantes (medicamentos para fluidificar la sangre), p.ej., warfarina junto con este medicamento. El efecto de estos medicamentos puede afectar a la coagulación y pueden producirse hemorragias.

### **Toma de Enantyum Forte con alcohol**

No tome alcohol durante el tratamiento con Enantyum Forte ya que puede aumentar el efecto del medicamento.

Para las instrucciones de cómo tomar Enantyum Forte ver sección “Cómo tomar Enantyum Forte”.

### **Cómo tomar Enantyum Forte**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis de Enantyum Forte que necesite puede variar, dependiendo del tipo, intensidad y duración del dolor. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar al día y durante cuánto tiempo.

La dosis recomendada es, en general, de 1 comprimido recubierto (que corresponde a 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno) cada 8 horas, sin sobrepasar los 3 comprimidos recubiertos al día (225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno) y sin exceder los 5 días de tratamiento.

Para aliviar los síntomas debe usarse la dosis efectiva más baja el menor tiempo necesario. Si tiene una infección, consulte a un médico inmediatamente si los síntomas (como fiebre y dolor) persisten o empeoran (ver sección Antes de usar Enantyum Forte).

#### **Uso en niños y adolescentes**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes. Este medicamento no debe emplearse en niños ni adolescentes.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Si tiene 75 años o más, su médico podría recomendarle prolongar el intervalo de dosificación, ya que su cuerpo puede eliminar más lentamente el medicamento.

#### **Pacientes con enfermedad (insuficiencia) del hígado o riñones graves/diálisis:**

Los pacientes con insuficiencia del hígado o de los riñones grave, no deben tomar Enantyum Forte.

En caso de disfunción de los riñones, si en su caso la insuficiencia es leve, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

En caso de disfunción del hígado, si en su caso la insuficiencia es leve o moderada, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

Tome el comprimido con una cantidad suficiente de líquido (preferiblemente con un vaso de agua).

Los alimentos retrasan la absorción de Enantyum Forte, tome el comprimido al menos 30 minutos antes de las comidas para una acción más rápida.

La ranura sirve para ayudar a fraccionar el comprimido si tiene dificultades para tragarlo entero.

#### **Si toma más Enantyum Forte del que debe**

Si ha tomado demasiado medicamento, informe inmediatamente a su médico.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Por favor, recuerde llevar siempre con usted el estuche de la medicación o este prospecto.

Los síntomas de sobredosis de este medicamento son:

- Vómitos, pérdida de apetito, dolor de estómago, somnolencia, mareo/sensación de vértigo, desorientación, dolor de cabeza (por dexketoprofeno).
- Contracción de las pupilas, vómitos, fallas del corazón, pérdida de la consciencia, convulsiones y dificultad al respirar (por tramadol).

#### **Si olvidó tomar Enantyum Forte**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis cuando proceda (de acuerdo con la sección “Cómo tomar Enantyum Forte”). No tome una dosis doble.

### **Si interrumpe el tratamiento con Enantyum Forte**

Generalmente, no se esperan efectos posteriores tras la suspensión del tratamiento con Enantyum Forte. Sin embargo, en raras ocasiones, los pacientes que han estado tomando Enantyum Forte comprimidos durante algún tiempo pueden sentir malestar si dejan de tomarlo repentinamente. Pueden sentir agitación, ansiedad, nerviosismo o temblores, confusión, hiperactividad, tener dificultad para dormir y trastornos intestinales o de estómago. Raramente, las personas pueden sufrir ataques de pánico, alucinaciones, delirios, paranoia o sentir pérdida de la identidad. Pueden experimentar percepciones inusuales como picazón, hormigueo e insensibilidad, zumbido en los oídos (tinnitus). Muy raramente se han observado otros síntomas inusuales tales como confusión, delirio, sensación de estar alejado de uno mismo (despersonalización), cambio de percepción de la realidad (desrealización), ilusiones de persecución (paranoia). Por favor, consulte con su médico si experimenta alguno de estos efectos tras dejar de tomar Enantyum Forte.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

### **Efectos Indeseables**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos indeseables se detallan a continuación:

Debe acudir a un médico inmediatamente si experimenta síntomas de reacción alérgica como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta, y/o dificultad de tragar o urticaria junto con dificultad para respirar.

Deje de usar Enantyum Forte si experimenta erupción cutánea, cualquier lesión dentro de la boca o en las membranas mucosas, o cualquier signo de alergia.

- Náuseas/malestar
- Mareo
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Diarrea
- Problemas digestivos
- Dolor de cabeza
- Somnolencia, fatiga
- Estreñimiento
- Sequedad de boca
- Aumento de la sudoración
- Aumento del número de plaquetas
- Efectos en el corazón y en la circulación sanguínea (latidos del corazón fuertes, latidos del corazón rápidos, sensación de desmayo o colapso), presión arterial baja. Estos efectos indeseables pueden aparecer especialmente cuando los pacientes están en posición vertical o bajo tensión física.
- Presión arterial elevada o muy elevada
- Inflamación en la laringe (edema de laringe)
- Niveles bajos de potasio en sangre
- Alteraciones del comportamiento
- Inflamación alrededor de los ojos
- Respiración superficial o lenta
- Sensación de malestar
- Sangre en orina



- Sensación de movimiento giratorio
- Falta de sueño o dificultad para dormir
- Nerviosismo/ansiedad
- Sofocos
- Flatulencias
- Cansancio
- Dolor
- Sensación de fiebre o escalofríos, sensación general de malestar
- Resultados analíticos de sangre alterados
- Sensación de urgencia de vómito (tener arcadas)
- Sensación de presión o hinchazón en el estómago
- Inflamación del estómago
- Reacciones cutáneas (p.ej., picazón, erupción)
- Hinchazón de la cara
- Inflamación de los labios y la garganta
- Úlcera de estómago o duodeno, perforación de úlcera de estómago o sangrado, que puede manifestarse con vómitos de sangre o deposiciones negras
- Trastornos de la próstata
- Inflamación del hígado (hepatitis), daño del hígado
- Insuficiencia aguda de los riñones
- Latido del corazón lento
- Ataques epilépticos
- Reacciones alérgicas/anafilácticas (p.ej., dificultad para respirar, sibilancias, inflamación de la piel) y shock (fallo circulatorio repentino)
- Pérdida de la consciencia transitoria (síncope)
- Alucinaciones
- Retención de líquidos e hinchazón de tobillos.
- Pérdida o cambios en el apetito
- Acné
- Dolor lumbar
- Necesidad de orinar frecuentemente, o menos de lo normal, con dificultad o con dolor.
- Trastornos menstruales
- Sensaciones anormales (p.ej., picor, hormigueo, pérdida de sensibilidad)
- Temblor, espasmos musculares, movimientos descoordinados, debilidad muscular
- Confusión
- Trastornos del sueño y pesadillas
- Alteraciones en la percepción
- Visión borrosa, contracción de la pupila
- Falta de aire

Pueden aparecer efectos indeseables psicológicos tras el tratamiento con Enantyum Forte. La intensidad y naturaleza de los mismos puede cambiar (en función de la personalidad del paciente y la duración del tratamiento):

- Cambios en el estado de ánimo (principalmente euforia y ocasionalmente irritación)
- Cambios en la actividad (enlentecimiento, aunque en ocasiones aumento de la actividad)
- Pérdida de consciencia
- Pérdida de capacidad decisiva, que puede ocasionar errores en el juicio.

Se han notificado casos de empeoramiento del asma.

Pueden aparecer signos de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento repentinamente (ver “Si interrumpe el tratamiento con Enantyum Forte”).

Se han notificado casos de ataques epilépticos principalmente al administrar dosis altas de tramadol o cuando tramadol se toma conjuntamente con otros medicamentos que puedan provocarlos.

- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Problemas de riñón
- Reducción del recuento de células sanguíneas (neutropenia)
- Reducción de plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- Úlceras en la piel, boca, ojos y zonas genitales (síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell).
- Dificultad en la respiración debido al estrechamiento de las vías respiratorias
- Zumbidos en los oídos (tinnitus)
- Piel sensible
- Sensibilidad a la luz
- Alteraciones en el habla
- Dilatación extrema de las pupilas
- Disminución de los niveles de azúcar en sangre

Informe a su médico inmediatamente si nota algún efecto indeseables de tipo gastrointestinal al inicio del tratamiento (p. ej., dolor o ardor de estómago o sangrado), si previamente ha sufrido alguno de estos efectos indeseables debido a un tratamiento prolongado con antiinflamatorios, y especialmente si usted es un paciente de edad avanzada.

Los efectos indeseables más comunes durante el tratamiento con Enantyum Forte son náuseas y mareo, que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.

Durante el tratamiento con AINE, se han notificado casos de retención de líquidos e hinchazón (especialmente en tobillos y piernas), aumento de la presión arterial e insuficiencia cardíaca.

Los medicamentos como Enantyum Forte pueden asociarse con un pequeño aumento del riesgo de sufrir un ataque cardíaco o ataque cerebral.

En pacientes con trastornos del sistema inmune que afectan al tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo), los medicamentos antiinflamatorios pueden raramente causar fiebre, dolor de cabeza y rigidez de nuca.

#### **Comunicación de efectos indeseables**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos indeseables que no aparecen en este prospecto.

#### **Información Adicional**

Enantyum Forte

Cada comprimido recubierto contiene: Ingredientes activos: 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dextetoprofeno.

Ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina; Almidón pregelatinizado; Croscarmelosa sódica; Fumarato de estearilo y sodio; Sílice coloidal anhidra; Opadry II 85F18422 blanco.

#### **Modo de Conservación de Enantyum Forte**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
- o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

Elaborado por Menarini – Von Heyden GmbH, Leipziger Strasse 7 - 13, 01097 Dresden, Alemania.

Importado y distribuido por: Siegfried S.A. -Carlos Calvo 2756 C1230AAT – CABA ( Ciudad Autónoma de Buenos Aires)

Información a profesionales y usuarios 0810-333-5431

[www.siegfried.com.ar](http://www.siegfried.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-36129961- SIEGFRIED -inf pacientes - Certificado N58.895

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.06 08:36:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.06 08:36:48 -03:00