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

DISPOSICIÓN N° 3940

BUENOS AIRES, 10 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019666-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

DISPOSICIÓN Nº 3940

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

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y el Decreto Nº 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 3940

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRAMADOLTEN RETARD y nombre/s genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por PFIZER S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

DISPOSICIÓN N° 3940

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

SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019666-11-5

DISPOSICIÓN Nº: 3940

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3940

Nombre comercial: TRAMADOLTEN RETARD

Nombre/s genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: TRAMADOLTEN RETARD.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR MODERADO A SEVERO.

Concentración/es: 100 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg.

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 1.64 mg, PROPILENGLICOL 0.41 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.23 mg, POLIETILENGLICOL 1.23 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 80 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 124 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 2.55 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4.93 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDOAL 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO, A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **3940**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3940

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

M.S.A.N. FOLIO 266 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

TRAMADOLTEN RETARD

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato	100,0	mg
Dióxido de silicio coloidal	3,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2208)	80,0	mg
Celulosa microcristalina	124,0	mg
Estearato de magnesio	3,0	mg
Cubierta		
Polietilenglicol 6000	1,23	mg
Lactosa monohidrato	2,55	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910)	4,93	mg
Propilenglicol	0,41	mg
Dióxido de titanio	1,23	mg
Talco	1,64	mg

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Estuche con 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 267 FECHA DE ENTRADA

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

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

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477 (1426) Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 20 y 50 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 268 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

TRAMADOLTEN RETARD

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato	100,0	mg
Dióxido de silicio coloidal	3,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2208)	80,0	mg
Celulosa microcristalina	124,0	mg
Estearato de magnesio	3,0	mg
Cubierta		
Polietilenglicol 6000	1,23	mg
Lactosa monohidrato	2,55	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910)	4,93	mg
Propilenglicol	[illegible]	mg
Dióxido de titanio	1,23	mg
Talco	1,64	mg

USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Estuche con 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

N.M.A.T. FOLIO 266 MESA DE ENTRADA

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

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

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477 (1426) Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 270 FECHA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN RETARD

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Tramadol clorhidrato	100,0	mg
Dióxido de silicio coloidal	3,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2208)	80,0	mg
Celulosa microcristalina	124,0	mg
Estearato de magnesio	3,0	mg
Cubierta		
Polietilenglicol 6000	1,23	mg
Lactosa monohidrato	2,55	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910)	4,93	mg
Propilenglicol	0,41	mg
Dióxido de titanio	1,23	mg
Talco	1,64	mg

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opioide.

INDICACIONES

TRAMADOLTEN RETARD está indicado para el tratamiento del dolor moderado a severo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides μ, δ, y κ con una afinidad más alta por los receptores μ. Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y aumento de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene un efecto respiratorio depresivo. De manera similar, la motilidad

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

gastrointestinal no es modificada. Los efectos cardiovasculares por lo general son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo a un sexto de aquella de la morfina.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Más del 90% de tramadol en comprimidos de liberación prolongada es absorbido tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimento. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado se debe probablemente al metabolismo presistémico. Después de la administración oral dicho efecto alcanza el 30%.

Distribución

El tramadol tiene una alta afinidad tisular (Vd, ß = 203 ± 40 L). La unión a las proteínas plasmáticas es de un 20%.

Tras la administración de tramadol 100 mg en comprimidos de liberación prolongada la concentración plasmática máxima Cmax es 141 ± 40 ng/mL al cabo de 4,9 horas. Luego de la administración de tramadol 200 mg en comprimidos de liberación prolongada la Cmax es de 260 ± 62 ng/mL al cabo de 4,8 horas.

Metabolismo

El tramadol atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica. Las cantidades de la sustancia y de su derivado O-desmetilado que se encuentran en la leche materna son muy pequeñas (0,1% y 0,02%, respectivamente de la dosis administrada).

La vida media de eliminación t½,ß es aproximadamente 6 horas, independientemente de la forma de administración. En pacientes mayores de 75 años puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4.

En los seres humanos, el tramadol se metaboliza principalmente a través de O-desmetilación y por conjugación de productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Sólo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Hay diferencias cuantitativas interindividuales considerables entre los otros metabolitos. Hasta el presente, se han encontrado 11 metabolitos en la orina. Según experimentos realizados en animales, el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia madre por un factor 2-4. La vida media de eliminación t½,ß (6 voluntarios sanos) es 7,9 horas (rango: 5,4-9,6 horas) y es aproximadamente la del tramadol.

La inhibición de la isoenzima CYP3A4 y/o CYP2D6 que participan en la biotransformación del tramadol puede afectar la concentración plasmática del tramadol o de sus metabolitos activos. Hasta el presente no se han informado interacciones de importancia clínica.

El tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por los riñones. La excreción urinaria acumulativa es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada.

En casos de insuficiencia renal y hepática la vida media se puede prolongar levemente.

En pacientes con cirrosis hepática se han determinado vidas medias de 13,3 ± 4,9 horas (tramadol) y 18,5 ± 9,4 horas (O-desmetiltramadol) y en un caso extremo, 22,3 horas y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 5 mL/min) los

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

valores fueron 11 ± 3,2 horas y 16,9 ± 3 horas y en un caso extremo, 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente.

El tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéuticas.

La relación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados. Una concentración de 100-300 ng/mL es usualmente efectiva.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis deberá ser establecida individualmente de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente.
Salvo que se prescriba de otro modo, la dosis de TRAMADOLTEN RETARD deberá ser la siguiente:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad
La dosis inicial habitual es 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día, una vez por la mañana y otra por la noche. Si el alivio del dolor no resulta adecuado, la dosis puede aumentarse a 200 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día.
Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros con suficiente líquido, independientemente de las comidas.
En principio, se debe seleccionar la dosis analgésica más baja que resulte eficaz.
No se debe exceder la dosis diaria de 400 mg de principio activo, excepto en circunstancias médicas especiales.
TRAMADOLTEN RETARD no debe administrarse en ningún caso durante más tiempo del estrictamente necesario. Si por la naturaleza y la gravedad de la enfermedad se precisara un tratamiento a largo plazo con TRAMADOLTEN RETARD, se deberán efectuar cuidadosos controles a intervalos regulares (con interrupciones de la administración en caso necesario) para evaluar si es necesaria la continuidad del tratamiento y en qué medida.

Niños
TRAMADOLTEN RETARD no es apto para niños menores de 12 años de edad.

Pacientes de edad avanzada
No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiesta. En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

Insuficiencia renal y hepática / diálisis
No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN RETARD en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa. En casos de menor gravedad, debe considerarse la posibilidad de aumentar el intervalo entre las dosis.

CONTRAINDICACIONES

TRAMADOLTEN RETARD no debe ser utilizado en los siguientes casos:
Hipersensibilidad al tramadol o a cualquiera de los excipientes.
Intoxicación aguda causada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o fármacos psicotrópicos.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 273

Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (ver Interacciones medicamentosas).
Epilepsia no controlada con el tratamiento.
Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

TRAMADOLTEN RETARD sólo se debe usar con especial precaución en pacientes dependientes de opioides, en casos de traumatismos de cráneo, shock, alteración de la conciencia de origen desconocido, trastornos que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria y en caso de hipertensión endocraneana. Este medicamento sólo se debe usar con precaución en pacientes sensibles a los opioides.
En pacientes con depresión respiratoria o a quienes se administren depresores del sistema nervioso central de manera concomitante (ver Interacciones medicamentosas) o cuando la dosis diaria máxima recomendada se exceda de manera significativa (ver Sobredosificación), el tratamiento se debe efectuar con extrema precaución, debido a que en estos casos no se puede descartar la depresión respiratoria.
Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol aún con la administración de las dosis recomendadas. Este riesgo puede aumentar cuando las dosis diarias exceden el máximo sugerido (400 mg). En casos de administración concomitante de fármacos que pueden disminuir el umbral convulsivo, el tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones (Véase: Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos o predispuestos a padecer convulsiones se podrán tratar con tramadol sólo cuando sea absolutamente necesario.
El tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Con el uso prolongado, puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. Por lo tanto, en pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con TRAMADOLTEN RETARD solamente debe efectuarse durante cortos periodos y bajo supervisión médica estricta.
El tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
Este producto contiene lactosa. No se debe administrar a pacientes con cuadros raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

TRAMADOLTEN RETARD no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver Contraindicaciones).
En pacientes tratados con IMAO 14 días antes del empleo del opioide petidina se han observado interacciones con riesgo de vida en el sistema nervioso central y en la función cardiovascular y respiratoria. Las mismas interacciones con los IMAO pueden ocurrir durante el tratamiento con TRAMADOLTEN RETARD.
La administración concomitante de TRAMADOLTEN RETARD con medicamentos que también son depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos en dicho sistema (ver Reacciones adversas).
Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta el presente que es improbable la aparición de interacciones clínicamente relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y la duración de la acción.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

No se aconseja la combinación de tramadol con agonistas/antagonistas (p.ej.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que teóricamente en esos casos puede disminuir el efecto analgésico de un agonista puro.
El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo.
En casos aislados se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico relacionado con la administración concomitante de tramadol con otros fármacos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o IMAO.
Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser p.ej.: confusión, agitación, pirexia, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea. Cuando se discontinúan los fármacos serotoninérgicos suele observarse una mejoría rápida. El tratamiento dependerá de la naturaleza y la gravedad de los síntomas.
La administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (p.ej.: warfarina) debe ser monitorizada cuidadosamente ya que en algunos pacientes se han observado valores de RIN elevados con hemorragias importantes y equimosis.
Otros fármacos inhibidores de la CYP3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y el del metabolito activo O-desmetilado. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones (ver Reacciones adversas).
En una cantidad limitada de estudios, la administración preoperatoria o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Luego de la administración de tramadol por vía oral y parenteral repetida durante 6 a 26 semanas a ratas y perros y por vía oral durante 12 meses a perros, los análisis hematológicos, histológicos y bioquímicos no mostraron evidencias de alteraciones relacionadas con el tramadol.
Se observaron manifestaciones en el sistema nervioso central, tales como agitación, sialorrea, espasmos y reducción del aumento del peso, sólo después de la administración de dosis elevadas de tramadol que excedían considerablemente las dosis terapéuticas.
Las ratas y los perros toleraron dosis de tramadol de 20 mg/kg y de 10 mg/kg de peso corporal respectivamente, administradas por vía oral, mientras que los perros toleraron satisfactoriamente dosis de 20 mg/kg de peso corporal por vía rectal, sin ningún efecto tóxico.
En las ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día tuvieron efectos tóxicos en las madres y se registró un aumento de la mortalidad neonatal. En la descendencia se observaron retardos en forma de trastornos de la osificación y demoras en la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de los machos no se vio afectada. Luego de la administración de dosis altas (50 mg/kg/día o más) las hembras registraron un menor índice de preñez.
En conejos, se observaron efectos tóxicos en las madres a partir de dosis de 125 mg/kg o más y en la descendencia, anormalidades en el esqueleto.
En algunos ensayos in vitro se encontró evidencia de efectos mutagénicos. En los ensayos in vivo no se observaron tales efectos. En base a los conocimientos obtenidos hasta el presente, el tramadol se puede clasificar como "no mutagénico".
Se han realizado estudios sobre el potencial tumorigénico del clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. En el estudio efectuado en ratas no se demostró evidencia de ningún aumento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio efectuado en ratones se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg o más) y un incremento en los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis).

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Embarazo

Según los estudios realizados en animales, las dosis muy altas de tramadol afectan la organogénesis, el crecimiento óseo y el índice de mortalidad neonatal. No se han observado efectos teratogénicos. El tramadol atraviesa la barrera placentaria. La seguridad del uso de tramadol durante el embarazo en seres humanos no ha sido suficientemente comprobada. Por lo tanto, TRAMADOLTEN RETARD no debe ser administrado en el embarazo.
Si se administra antes del parto o durante el mismo, el tramadol no afecta la contractilidad uterina. En los recién nacidos puede alterar la frecuencia respiratoria, lo que por lo general no reviste importancia clínica. La administración prolongada de tramadol durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Lactancia
Aproximadamente el 0,1% de la dosis de tramadol en la madre es excretado en la leche materna durante el amamantamiento. TRAMADOLTEN RETARD no debe ser administrado a las mujeres que amamantan. Luego de una administración única de tramadol no suele ser necesario interrumpir el amamantamiento.

Empleo en pediatría
TRAMADOLTEN RETARD no es apto para niños menores de 12 años de edad.

Empleo en geriatría
No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal ni hepática clínicamente manifiesta. En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Aún si se ingiere según lo indicado, TRAMADOLTEN RETARD puede causar confusión o mareo y por lo tanto alterar la capacidad de reacción, con riesgo para la seguridad durante la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria, particularmente si este fármaco se combina con alcohol y otras sustancias psicotrópicas.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de efectos adversos se clasifica según la siguiente escala:
Muy frecuentes: (≥ 1/10); frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raros: (< 1/10.000); sin datos: (la incidencia no se puede estimar con los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes son: náuseas y mareos en más del 10% de los pacientes.

Trastornos psiquiátricos
Raros: Alucinaciones, confusión, ansiedad, trastornos del sueño y pesadillas.
Pueden manifestarse efectos adversos psíquicos que varían en intensidad y naturaleza según el paciente (lo cual depende de la personalidad y de la duración del tratamiento), tales como: cambios en el estado de ánimo (por lo general euforia y ocasionalmente disforia), en la actividad

FELDER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

M.A.N. FOLIO 276 MESA DE ENTRADA

(por lo general depresión y ocasionalmente aumento) y alteraciones en la capacidad cognitiva y en la percepción sensorial (p.ej.: en el comportamiento decisorio, trastornos de la percepción) Puede producirse dependencia al fármaco.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Mareo.
Frecuentes: Cefalea, confusión.
Raros: cambios en el apetito, parestesias, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptoides, contracciones musculares involuntarias, trastornos de la coordinación, síncope.
Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas o se utilizan concomitantemente otras sustancias con actividad depresora sobre el sistema nervioso central (ver Interacciones medicamentosas), puede producirse depresión respiratoria.
Las convulsiones epileptoides ocurren principalmente después de administrar dosis altas de tramadol o con el empleo concomitante de fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo (ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas).

Trastornos visuales
Raros: Visión borrosa.
Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: Efectos sobre la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática o colapso cardiovascular). Estos efectos adversos pueden ocurrir en particular con la administración intravenosa y en pacientes con estrés físico.
Raros: Bradicardia, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raros: Disnea
Se ha informado exacerbación del asma. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náuseas.
Frecuentes: Vómitos, constipación y sequedad bucal.
Poco frecuentes: Sensación de vómito inminente, irritación gastrointestinal (p.ej.: opresión epigástrica, distensión), diarrea.

Trastarnos hepáticos y de las vías biliares
Muy raros: En pocos casos aislados se ha informado el incremento de los valores de las enzimas hepáticas en conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo
Frecuentes: Sudoración.
Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (p.ej.: prurito, eritema, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Raros; Debilidad motriz

Trastornos renales y urinarios
Raros: Trastornos de la micción (dificultad para orinar, disuria y retención urinaria)

Trastornos generales
Frecuentes: Agotamiento.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Raros: Reacciones alérgicas (p.ej.: disnea, broncoespasmo, roncus, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Pueden aparecer síntomas de abstinencia similares a aquellos producidos tras la supresión de opioides, tales como: agitación, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.
Otros síntomas observados en casos muy raros después de la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales en el sistema nervioso central.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS
El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona (ver Sobredosificación).

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas
En principio, en la intoxicación con tramadol pueden aparecer síntomas similares a los que se observan con otros analgésicos de acción central (opioides), en particular: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia incluso coma, convulsiones y depresión respiratoria, pudiendo llegar al paro respiratorio.
Tratamiento
Se aplican las mismas reglas generales de las emergencias. Mantener libre el tracto respiratorio (aspiración) y las funciones respiratoria y circulatoria.
Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) o mediante el lavado gástrico.
El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentos realizados en animales, la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En estos casos se deberá administrar diazepam por vía intravenosa.
El tramadol sérico es eliminado en pequeñas cantidades mediante la hemodiálisis y la hemofiltración. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración son insuficientes para tratar la intoxicación aguda con TRAMADOLTEN RETARD.

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

PRESENTACIÓN

Estuches que contienen 10, 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los tres últimos para uso exclusivo hospitalario.

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

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477 (1426) Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

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

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

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019666-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3940, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por PFIZER S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TRAMADOLTEN RETARD

Nombre/s genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA.

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

Nombre Comercial: TRAMADOLTEN RETARD.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR MODERADO A SEVERO.

Concentración/es: 100 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 1.64 mg, PROPILENGLICOL 0.41 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.23 mg, POLIETILENGLICOL 1.23 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 80 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 124 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 2.55 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4.93 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDOAL 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO, A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a PFIZER S.R.L. el Certificado Nº 56761, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3940

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.