



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-64041561- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-64041561-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

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

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRAMADOLTEN PLUS / PARACETAMOL – TRAMADOL CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – PARACETAMOL 325 mg – TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-03529069-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 53.484 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

EX-2020-64041561- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.03.16 22:59:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.03.16 22:59:56 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **TRAMADOLTEN PLUS PARACETAMOL TRAMADOL CLORHIDRATO Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

#### **COMPOSICIÓN**

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

#### **ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico opiode.

#### **INDICACIONES**

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

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

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

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Mecanismo de acción**

##### Tramadol

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

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

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

Además de la analgesia, la administración de tramadol puede producir un conjunto de síntomas (incluidos mareos, somnolencia, náuseas, constipación, sudoración y prurito) similar a aquella de los opioides.

A diferencia de la morfina, el tramadol no ha demostrado causar liberación de histamina. A dosis terapéuticas, el tramadol no tiene efecto sobre la frecuencia cardíaca, la función del ventrículo izquierdo o el índice cardíaco. Se ha observado hipotensión ortostática.

##### Paracetamol

El paracetamol es un analgésico no salicilato, no opiáceo.

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



#### Combinación de tramadol/paracetamol

Cuando se evaluó en un modelo animal estándar, la combinación de tramadol y paracetamol exhibió un efecto sinérgico. Es decir, cuando tramadol y paracetamol se administraron juntos, se requirió una cantidad significativamente menor de cada fármaco para producir un efecto analgésico determinado de lo que se esperaría si sus efectos fueran meramente aditivos. El tramadol alcanza la actividad máxima en 2 a 3 horas con un efecto analgésico prolongado, de modo que su combinación con paracetamol, un agente analgésico de rápido inicio de acción y corta duración brinda un beneficio significativo a los pacientes, que supera el de los componentes por separado.

#### **Propiedades Farmacodinámicas**

##### Sistema nervioso central

El tramadol produce depresión respiratoria mediante la acción directa sobre los centros respiratorios del tronco encefálico. La depresión respiratoria comprende una reducción en la capacidad de respuesta de los centros del tronco encefálico a los aumentos en la tensión de CO<sub>2</sub> y a la estimulación eléctrica. El tramadol produce depresión del reflejo tusígeno mediante el efecto directo sobre el centro tusígeno en la médula. Pueden producirse efectos antitusígenos con dosis más bajas que las que se requieren generalmente para la analgesia.

El tramadol produce miosis, incluso en total oscuridad. Las pupilas contraídas son un signo de sobredosis con opioides, pero no son patognomónicas (por ejemplo, las lesiones pontinas de origen hemorrágico o isquémico pueden producir hallazgos similares). Es posible que se observe midriasis marcada en lugar de miosis, con hipoxia en el contexto de sobredosis con oxycodona.

##### Tracto gastrointestinal y otro músculo liso

El tramadol produce una reducción en la motilidad asociada con un aumento en el tono del músculo liso en el antro gástrico y el duodeno. Se retrasa la digestión de alimentos en el intestino delgado y disminuyen las contracciones propulsivas. Disminuyen las ondas peristálticas propulsivas en el colon, mientras que el tono puede aumentar hasta el punto de espasmo, dando lugar a constipación. Otros efectos inducidos por los opioides pueden incluir reducción en las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas, espasmo del esfínter de Oddi y aumentos transitorios en la amilasa sérica.

##### Sistema endócrino

Los opioides pueden influir sobre los ejes hipotalámico-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Algunos de los cambios que pueden observarse son aumento en los niveles de prolactina sérica y disminuciones en los niveles plasmáticos de cortisol y testosterona. Los signos y síntomas clínicos pueden manifestarse a través de estos cambios hormonales.

##### Sistema inmunitario

Estudios in vitro y en animales indican que los opioides tienen diversos efectos sobre las funciones inmunitarias, dependiendo del contexto en el que se los utilice. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

##### Electrofisiología cardíaca

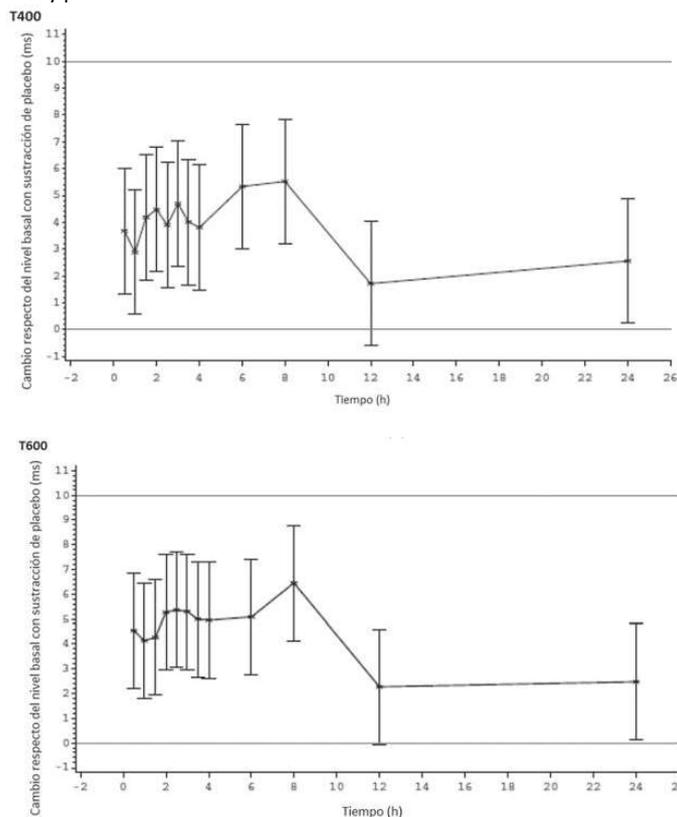
En un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado de 4 vías, con control de placebo y control positivo, de dosis múltiples de evaluación de ECG en sujetos sanos (n=62), se evaluaron los siguientes tratamientos con tramadol: A) 100 mg cada 6 horas los días 1-3 (400 mg/día), con una dosis única de 100 mg el día 4 y B) 150 mg cada 6 horas (600 mg/día) los días 1-3, con una dosis única de 150 mg el día 4. La dosis máxima de TRAMADOLTEN PLUS es de 8 comprimidos por día o 300 mg de tramadol/día. En ambos grupos de tratamiento, la diferencia máxima respecto de placebo en el cambio medio respecto del intervalo QTcF basal



se produjo en el momento de medición de 8 horas: 5,5 ms (IC del 90% [3,2- 7,8]) en el grupo de tratamiento de 400 mg/día y 6,5 ms (IC del 90% [4,1- 8,8]) en el grupo de tratamiento de 600 mg/día.

Ambos grupos de tratamiento se encontraron dentro del umbral de 10 ms para la prolongación del intervalo QT (ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas, Interacciones Medicamentosas, Posología y Modo de Administración y Sobredosificación).

Diferencias medias de mínimos cuadrados en QTcF (intervalos de confianza del 90%) entre los tratamientos con HCl de tramadol y placebo



HCl = clorhidrato

T400 (Tratamiento A): 100 mg de HCl de tramadol cada 6 horas (400 mg/día) los Días 1 a 3, y una única dosis de 100 mg el Día 4.

T600 (Tratamiento B): 150 mg de HCl de tramadol cada 6 horas (600 mg/día) los Días 1 a 3, y una única dosis de 150 mg el Día 4.

#### Concentración - Relaciones de eficacia

La concentración analgésica efectiva mínima variará ampliamente entre los pacientes, especialmente entre aquellos que recibieron tratamiento previo con agonistas opioides potentes. La concentración analgésica efectiva mínima de tramadol para cualquier paciente individual puede aumentar con el tiempo debido al aumento en el dolor, el desarrollo de un nuevo síndrome doloroso y/o el desarrollo de tolerancia analgésica.

#### Concentración - Relación de reacciones adversas

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1

Existe una relación entre el aumento en la concentración plasmática de tramadol y el aumento de la frecuencia de reacciones adversas a opioides relacionadas con la dosis, tales como náuseas, vómitos, efectos sobre el SNC y depresión respiratoria. En pacientes tolerantes a los opioides, la situación puede verse alterada por el desarrollo de tolerancia a las reacciones adversas relacionadas con los opioides (ver Posología y Modo de Administración).

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Generales

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

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

Parámetro	(+) - Tramadol	(-) - Tramadol	(+) - M1	(-) - M1	Paracetamol
C <sub>max</sub> (ng/ml)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
T <sub>max</sub> (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	0,9 (0,7)
CL / F (ml/min)	588 (226)	736 (244)	--	--	365 (84)
t <sub>1/2</sub> (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

Para el paracetamol, C<sub>max</sub> se midió como  $\mu$ g/ml.

Los estudios farmacocinéticos con dosis únicas y múltiples del comprimido combinado de tramadol/paracetamol en voluntarios no mostraron interacciones medicamentosas significativas entre ambos principios activos. Sin embargo, con la administración de dosis múltiples orales hasta alcanzar el estado estacionario, la biodisponibilidad del tramadol y el metabolito M1 fue menor para los comprimidos combinados en comparación con tramadol administrado solo. La disminución en el ABC fue del 14% para (+)-tramadol, del 10,4% para (-)- tramadol, del 11,9% para (+)-M1 y del 24,2% para (-)-M1. No es clara la causa de esta biodisponibilidad reducida. Después de la administración de dosis única o múltiple de TRAMADOLTEN PLUS, no se observó ningún cambio significativo de la farmacocinética del paracetamol en comparación con la administración de paracetamol solo.

#### Absorción

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tramadol de los comprimidos de TRAMADOLTEN PLUS.

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

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

#### Efecto de los alimentos

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

### **Distribución**

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

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

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

### **Metabolismo**

Luego de la administración oral, el tramadol se metaboliza ampliamente por varias vías, que incluyen CYP2D6 y CYP3A4, así como por la conjugación del precursor y metabolitos. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en la orina como fármaco inalterado, mientras que el 60% de la dosis se excreta como metabolitos. Las principales vías metabólicas parecen ser N- y O- desmetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. El metabolito M1 (O-desmetiltramadol) es farmacológicamente activo en modelos animales.

Los pacientes que son CYP2D6 metabolizadores ultrarrápidos convierten el tramadol en su metabolito activo (M1) más rápida y completamente que otros pacientes. Por el contrario, algunos pacientes son CYP2D6 metabolizadores pobres del tramadol u otros fármacos (por ej., debrisoquina, dextrometorfano y antidepresivos tricíclicos) (ver Poblaciones Específicas). En base a un análisis de farmacocinética poblacional de estudios de fase I realizados en sujetos sanos, las concentraciones de tramadol fueron aproximadamente un 20% superiores en "CYP2D6 metabolizadores pobres" frente a "CYP2D6 metabolizadores extensos", mientras que las concentraciones de M1 fueron 40% menores. Los estudios de interacción in vitro realizados en microsomas hepáticos humanos, indican que los inhibidores de CYP2D6, tales como fluoxetina y su metabolito norfluoxetina, amitriptilina y quinidina, inhiben el metabolismo del tramadol en varios grados. Se desconoce el impacto farmacológico completo de estas alteraciones en términos de su eficacia o seguridad. El uso concomitante de inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la MAO puede aumentar el riesgo de eventos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico (ver Advertencias y Precauciones).

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

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

En adultos, la mayor parte de paracetamol es conjugada con ácido glucurónido y en menor medida, con sulfato.

Estos metabolitos derivados de glucurónido, sulfato y glutatión carecen de actividad biológica. En lactantes prematuros, recién nacidos y niños pequeños, predomina el conjugado con sulfato.

### **Eliminación**

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

La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es un poco más corta en los niños y algo más prolongada en los neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina del cuerpo principalmente mediante la formación de conjugados de glucurónido y sulfato en un modo dependiente de la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin alteraciones en la orina.

### **Poblaciones Específicas**

#### *Población pediátrica*

Los individuos menores de 18 años de edad no deben tomar comprimidos de TRAMADOLTEN PLUS. No se ha estudiado la farmacocinética de los comprimidos de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Sexo*

El clearance de tramadol fue un 20% superior en sujetos mujeres en comparación con hombres en cuatro estudios de Fase I de TRAMADOLTEN PLUS realizados en 50 hombres y 34 mujeres sanos. Se desconoce la importancia clínica de esta diferencia.

#### *Raza*

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado la farmacocinética y tolerabilidad de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con deterioro de la función hepática. Debido a que tanto el tramadol como el paracetamol se metabolizan ampliamente por el hígado, no se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia hepática (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones: Trastornos hepáticos").

#### *Insuficiencia renal*

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

### **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La mínima dosis efectiva debe ser usada por el menor período de tiempo consistentemente con los objetivos de tratamiento de cada paciente.

No detener abruptamente el uso de TRAMADOLTEN PLUS (ver Advertencias y Precauciones)

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

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



#### **Adultos y niños de más de 18 años**

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

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

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

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

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

El TRAMADOLTEN PLUS puede administrarse independientemente de los alimentos.

#### **Uso Pediátrico (niños de menos de 18 años)**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del comprimido combinado de tramadol/paracetamol en la población pediátrica. No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años de edad.

#### **Uso en personas mayores de 65 años de edad**

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

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

#### **Uso en Insuficiencia Renal**

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $< 10$  ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 10 y 30 ml/min), la dosis se debe aumentar cada 12 horas. Como tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodiálisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-diálisis para mantener la analgesia.

#### **Uso en Insuficiencia Hepática**

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

- Pacientes con una obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal presunta o conocida (p. ej. obstrucción intestinal o estenosis), o cualquier otra enfermedad o afección que afecte el tránsito intestinal (p. ej. íleo de cualquier tipo).
- También está contraindicado en cualquier situación en la que estén contraindicados los opioides incluyendo casos de intoxicación aguda con alcohol, sustancias hipnóticas, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas. TRAMADOLTEN PLUS puede empeorar la depresión del Sistema Nervioso Central y la depresión respiratoria en estos pacientes.
- Pacientes con Insuficiencia hepática o renal severa.



- TRAMADOLTEN PLUS no debería ser administrado a pacientes que estén recibiendo IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) o dentro de las dos semanas posteriores a su retiro.
- Pacientes con alcoholismo agudo, delirium trémens y trastornos convulsivos.
- Pacientes con asma aguda u otra enfermedad que curse con obstrucción de las vías aéreas o estado asmático.
- Pacientes con depresión respiratoria aguda, niveles elevados de dióxido de carbono en sangre y cor pulmonale.
- Pacientes con depresión severa del Sistema Nervioso Central, aumento de la presión intracraneal y lesiones en la cabeza.
- Mujeres que estén amamantando, embarazadas o durante el trabajo de parto y parto.
- Pacientes pediátricos menores de 18 años de edad que hayan sido sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Hepatotoxicidad**

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

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

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

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

##### **Uso en enfermedad hepática**

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

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

##### **Uso con otros productos que contienen paracetamol**

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

##### **Riesgo de Convulsiones**

Se han informado casos de convulsiones en pacientes que recibieron tramadol dentro del rango recomendado de dosis. Los informes espontáneos posteriores a la comercialización indican que el riesgo de convulsiones aumenta con dosis de tramadol superiores al rango recomendado (ver también Riesgo de

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



síndrome serotoninérgico e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman:

- Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (antidepresivos o anorexígenos ISRS) o inhibidores de la recaptación de norepinefrina (SNRI)
- Antidepresivos tricíclicos (TCA) (p. ej. imipramina y amitriptilina) y otros compuestos tricíclicos (por ejemplo, ciclobenzaprina, prometazina, etc.)
- Opioides.

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

- Inhibidores de la MAO (ver CONTRAINDICACIONES)
- Neurolépticos
- Otras drogas que reducen el umbral de convulsiones.

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

#### **Reacciones anafilactoides**

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

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

#### **Toxicomanía, adicción y dependencia de fármacos**

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

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

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

Las preocupaciones sobre abuso, adicción y distracción no deben evitar el tratamiento adecuado del dolor. Se ha informado que el desarrollo de adicción a analgésicos opiáceos en pacientes tratados adecuadamente



es poco frecuente. Sin embargo, no se dispone de datos que permitan establecer la verdadera incidencia de la adicción en pacientes con dolor crónico.

#### **Síntomas de abstinencia**

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

#### **Riesgo de Sobredosis**

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

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

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

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

#### **Hipertensión intracraneana o traumatismo de cráneo**

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

#### **Sistema Respiratorio**

##### ***Depresión respiratoria***

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

Los opioides pueden causar apnea central del sueño (CSA por sus siglas en inglés) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



pacientes que se presentan con CSA, considere disminuir la dosis de opioides utilizando las mejores prácticas para la reducción de opioides.

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

Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos CYP2D6. Estos individuos convierten el tramadol más rápidamente que otras personas en su metabolito opioide más potente, O-desmetil-tramadol (M1). Incluso en regímenes de dosificación prescritos, esta rápida conversión podría producir más efectos secundarios que lo esperado, incluyendo depresión respiratoria potencialmente mortal o mortal, o experimentar signos de sobredosificación (tales como somnolencia extrema, confusión o respiración superficial (ver Sobredosificación, Advertencias y Precauciones y Mujeres en período de lactancia). La prevalencia de este fenotipo de CYP2D6 varía ampliamente en la población.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

##### ***Reacciones cutáneas serias***

En raros casos el paracetamol puede causar reacciones cutáneas serias, tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser mortales. Es importante reconocer y reaccionar rápidamente a los síntomas iniciales de estas reacciones, que pueden producirse sin previo aviso, y manifestarse como reacciones cutáneas serias. Se debe informar a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas serias, y debe suspenderse el uso del fármaco ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### **Sistema endocrino y metabolismo**

##### ***Hiponatremia***

Se han informado muy raramente casos de hiponatremia con el uso de tramadol, generalmente en pacientes con factores de riesgo predisponentes, tales como pacientes de edad avanzada y/o pacientes que toman medicamentos concomitantes que puedan producir hiponatremia (por ejemplo, antidepresivos, benzodiazepinas, diuréticos). En algunos informes, la hiponatremia pareció ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), y se resolvió con la suspensión del medicamento y el tratamiento adecuado (por ejemplo, restricción de fluidos). Durante el tratamiento con TRAMADOLTEN PLUS, se recomienda monitoreo para descartar signos y síntomas de hiponatremia en pacientes con factores de riesgo predisponentes.

##### ***Acidosis metabólica de brecha aniónica alta***

Se debe tener precaución cuando se administra paracetamol en conjunto con flucloxacilina, debido a un aumento del riesgo de una acidosis metabólica de brecha aniónica alta (HAGMA por sus siglas en inglés). Los pacientes con alto riesgo de HAGMA, son aquellos en particularmente con insuficiencia renal severa, infecciones y desnutridos, en especial si se utilizan las dosis máximas diarias de paracetamol.

Luego de la coadministración de paracetamol y flucloxacilina, se recomienda hacer un seguimiento, que incluya una prueba de 5-oxoprolina en orina, para detectar la manifestación del trastorno ácido-base, HAGMA

#### **Sistema Nervioso Central**

##### ***Interacción con depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)***

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

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



***Riesgos del uso concomitante con benzodiacepinas u otros depresores del SNC***

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

**Uso con alcohol**

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

**Uso con inhibidores de la MAO**

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

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

**Riesgo del síndrome serotoninérgico**

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

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

**Trastornos gastrointestinales**

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

**Afecciones abdominales agudas**

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

**Trastornos renales**

***Uso en enfermedad renal***

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

TRAMADOLTEN PLUS no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. La experiencia con tramadol sugiere que el deterioro de la función hepática da lugar a una disminución en la tasa y en el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1 (ver CONTRAINDICACIONES). No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <10 ml/min). En



pacientes con clearance de creatinina entre 10 y 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosificación de TRAMADOLTEN PLUS se aumente para no exceder los 2 comprimidos cada 12 horas.

#### **Trastornos endócrinos**

##### ***Insuficiencia suprarrenal***

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

##### ***Deficiencia de andrógenos***

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

#### **Hiperalgnesia**

Se ha informado de hiperalgnesia con el uso de opioides, particularmente después del uso a largo plazo y/o en dosis altas. La hiperalgnesia puede resolverse con la reducción de la dosis de opioides, la interrupción o el cambio a un opioide diferente.

#### **PRECAUCIONES GENERALES**

No debe excederse la dosis recomendada de TRAMADOLTEN PLUS.

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

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

En base a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, tramadol y paracetamol tienen potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los diferentes tipos de interacciones, asociadas generalmente recomendadas y lista de ejemplos se describen en la tabla debajo. Esta lista de ejemplos no es exhaustiva y por lo tanto, se recomienda que se consulte el prospecto de cada medicamento que se coadministra con tramadol y paracetamol para más información relacionada con las vías de interacción, potenciales riesgos y acciones específicas que se deben tomar respecto a la coadministración (ver Propiedades Farmacológicas)

##### Interacciones Medicamentosas con TRAMADOLTEN PLUS

<b>Inhibidores de CYP2D6</b>	
Mecanismo	inhibición enzimática, resultando en una disminución de la tasa metabólica del Tramadol
Impacto clínico	El uso concomitante de TRAMADOLTEN e inhibidores del CYP2D6 puede resultar en un aumento de la concentración plasmática de tramadol y una disminución de la concentración plasmática de M1, particularmente cuando el inhibidor se agrega luego de alcanzar una dosis estable de TRAMADOLTEN PLUS. Ya que M1 es un agonista $\mu$ -opioide más potente, una exposición a M1 disminuida puede resultar en una disminución de los efectos terapéuticos, y puede resultar en signos y síntomas de abstinencia a opioides en pacientes que han desarrollado dependencia física a tramadol. Una exposición aumentada a tramadol puede resultar en una disminución o prolongación de los efectos terapéuticos y un aumento del riesgo de reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones, síndrome serotoninérgico y

	prolongación del intervalo QT, resultando potencialmente en arritmias cardíacas.
Intervención	Si es necesario el uso concomitante de un inhibidor de CYP2D6, monitorear a los pacientes de cerca en busca de reacciones adversas incluyendo abstinencia a opioides, convulsiones y síndrome serotoninérgico, prolongación del intervalo QT, resultando potencialmente en arritmias cardíacas (Ver "Advertencias y Precauciones). Si el inhibidor de CYP2D6 es discontinuado, considerar disminuir la dosis de TRAMADOLTEN PLUS hasta alcanzar efectos medicamentosos estables. Monitorear a los pacientes de cerca en busca de reacciones adversas incluyendo depresión respiratoria y sedación.
Ejemplos	Quinidina, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina y bupropión
<b>Inhibidores del CYP3A4</b>	
Mecanismo	Inhibición enzimática, resultando en una disminución de la tasa metabólica de tramadol
Impacto clínico	El uso concomitante de TRAMADOLTEN PLUS e inhibidores del CYP3A4 puede resultar en un aumento de la concentración plasmática de tramadol y puede resultar en un mayor metabolismo vía CYP2D6 y mayores niveles de MI. Una exposición aumentada a tramadol como resultado de la inhibición del CYP3A4 puede asociarse a reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones, síndrome serotoninérgico, y prolongación del intervalo QT, resultando potencialmente en arritmias cardíacas. Luego de suspender el inhibidor de CYP3A4 a medida que los efectos del inhibidor disminuyen, la concentración plasmática de tramadol va a disminuir, resultando en una disminución de la eficacia opioide y posiblemente en signos y síntomas de abstinencia a opioides en pacientes que han desarrollado dependencia física a tramadol.
Intervención	Si el uso concomitante es necesario, considerar una reducción de la dosis de TRAMADOLTEN PLUS hasta alcanzar efectos medicamentosos estables. Monitorear a los pacientes de cerca en busca de un aumento del riesgo de reacciones adversas graves incluyendo convulsiones, síndrome serotoninérgico, y prolongación del intervalo QT, resultando potencialmente en arritmias cardíacas y reacciones adversas relacionadas a toxicidad a opioides incluyendo depresión respiratoria potencialmente mortal, particularmente cuando un inhibidor se agrega luego de alcanzar una dosis estable de TRAMADOLTEN PLUS. Si se discontinua el inhibidor de CYP3A4, considerar un aumento de la dosis de TRAMADOLTEN hasta alcanzar efectos medicamentosos estables y monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia a opioides.
Ejemplos	Antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo ketoconazol), inhibidores de la proteasa (por ejemplo ritonavir)
<b>Inductores de CYP3A4</b>	
Mecanismo	Inducción enzimática, resultando en un aumento de la tasa metabólica de tramadol
Impacto clínico	El uso concomitante de TRAMADOLTEN PLUS y un inductor enzimático de CYP3A4 puede disminuir la concentración plasmática de tramadol, resultando en una disminución de la eficacia o comienzo de un síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física al tramadol. Luego de suspender el inductor de CYP3A4, a medida que los efectos del inductor disminuyen, la concentración plasmática de tramadol va a aumentar, lo cual puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas, y puede causar depresión respiratoria grave, convulsiones y síndrome serotoninérgico.
Intervención	Si el uso concomitante es necesario, considerar un aumento de la dosis de TRAMADOLTEN PLUS hasta alcanzar efectos medicamentosos estables. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia a opioides. Si se discontinua el inductor de CYP3A4, considerar una reducción de la dosis de TRAMADOLTEN PLUS y monitorear en busca de convulsiones y síndrome

	serotoninérgico y signos de sedación y depresión respiratoria. Aquellos pacientes que tomen carbamazepina, un inductor del CYP3A4, pueden tener una reducción significativa del efecto analgésico de tramadol. Como la carbamazepina aumenta el metabolismo del tramadol y por el riesgo de convulsiones asociados a tramadol, la administración concomitante de TRAMADOLTEN PLUS y carbamazepina no está recomendada.
Ejemplos	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína
<b>Benzodiazepinas y otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo el alcohol</b>	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiazepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, otros opioides, sedantes/hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, fenotiazinas, neurolépticos, antihistamínicos, antieméticos y alcohol) y betabloqueantes aumentan el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Si el uso concomitante de TRAMADOLTEN PLUS con un depresor del SNC es clínicamente necesario, prescribir la menor dosis efectiva y una duración mínima para ambos medicamentos, y monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria.
Intervención	Reservar la prescripción concomitante de estas drogas para usar en aquellos pacientes que una alternativa terapéutica es inadecuada. Limitar la dosificación y duración al mínimo requerido. Monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria y sedación (ver Advertencias y Precauciones)
Ejemplo	Benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, otros opioides, antipsicóticos, fenotiazinas, neurolépticos, antihistamínicos, antieméticos y alcohol.
<b>Medicamentos serotoninérgicos</b>	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	El uso concomitante de tramadol con fármacos serotoninérgicos aumenta el riesgo de efectos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico
Intervención	Tener precaución al administrar TRAMADOLTEN PLUS en pacientes que están tomando fármacos serotoninérgicos y monitorear por signos de reacciones adversas. Discontinuar TRAMADOLTEN PLUS si se sospecha síndrome serotoninérgico
Ejemplo	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos (ADTs), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT <sub>3</sub> , drogas que afectan el sistema del transmisor serotonina (por ejemplo, mirtazapina y trazodona), IMAOs (por ejemplo, linezolida y azul de metileno, litio o hierba de San Juan), precursores serotoninérgicos, tales como L-triptofano, con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina y con drogas que alteran el metabolismo del tramadol (inhibidores del CYP2D6 y CYP3A4)
<b>Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)</b>	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	El uso concomitante de TRAMADOLTEN PLUS con IMAOs, o uso dentro de los 14 días de la discontinuación, está contraindicado debido al potencial del aumento del riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones). Las interacciones de las IMAOs con opioides pueden manifestarse como síndrome serotoninérgico (Ver Advertencias y Precauciones) o toxicidad a opioides (por ejemplo, depresión respiratoria, coma) (Ver Advertencias y Precauciones).
Intervención	No usar TRAMADOLTEN PLUS en pacientes que toman IMAOs o dentro de los 4 días de suspender dicho tratamiento

Ejemplo	Fenelzina, tranicpromina, linezolida
<b>Warfarina</b>	
Impacto clínico	Según sea medicamento apropiado, debería realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando TRAMADOLTEN PLUS y este agente son administrados concomitantemente, debido a los reportes de aumento del RIN (razón internacional normalizada) en algunos pacientes. La vigilancia posterior a la comercialización de tramadol ha revelado reportes poco frecuentes de alteración del efecto warfarínico, incluyendo elevación de los tiempos de protrombina. Ha habido varios reportes que sugieren que el paracetamol podría producir hipoprotrombinemia cuando es administrado con componentes similares a la warfarina.
Intervención	Monitorear el tiempo de protrombina en pacientes con warfarina en busca de signos de una interacción, y ajustar la dosificación de warfarina según sea necesario
<b>Cimetidina</b>	
Impacto clínico	La administración concomitante de tramadol y cimetidina no resulta en cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de tramadol
<b>Digoxina</b>	
Impacto clínico	La vigilancia posterior a la comercialización de tramadol ha revelado reportes poco frecuentes de toxicidad a la digoxina
Intervención	Monitorear a los pacientes en busca de signos de toxicidad a la digoxina y tratar según sea necesario

**Uso con benzodiacepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC):**

La administración simultánea de tramadol con otros fármacos de acción central, incluyendo el alcohol, opioides, analgésicos de acción central y drogas psicotrópicas pueden potenciar los efectos depresores del SNC (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacción con depresores del Sistema Nervioso Central). Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiacepinas u otros depresores del SNC tales como sedantes / hipnóticos no benzodiacepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides y alcohol, aumenta el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Uso con Inhibidores de la MAO**

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

**Fármacos que reducen el umbral convulsivo**

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

**Fármacos que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico**

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso de productos con tramadol, incluyendo TRAMADOLTEN PLUS, especialmente con el uso concomitante de agentes serotoninérgicos, tales como SSRI, SNRI, TCA, triptanos, inhibidores de la MAO, como linezolid y azul de metileno, litio o Hierba de San Juan, precursores de serotonina, como L-triptófano, con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina y con fármacos que afectan el metabolismo del tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Si se requiriera tratamiento concomitante de TRAMADOLTEN PLUS con un fármaco que afecte el sistema de neurotransmisores serotoninérgico, se recomienda la supervisión

estrecha del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Riesgo del síndrome serotoninérgico).

#### **Uso con carbamazepina**

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

#### **Uso con quinidina**

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

#### **Uso con inhibidores de CYP2D6**

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

#### **Fármacos que prolongan el intervalo QTc**

Debe evitarse el uso concomitante de TRAMADOLTEN PLUS con fármacos que prolongan el intervalo QTc. En la siguiente lista se presentan algunos de los fármacos asociados con la prolongación del intervalo QTc y/o torsade de pointes. Se incluyen las clases químicas/farmacológicas si algunos, aunque no necesariamente todos, los miembros de la clase estuvieron implicados en la prolongación del intervalo QTc y/o torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida)
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, ibutilida, dronedarona)
- Antiarrítmicos de clase IC (por ejemplo, flecainida, propafenona)
- Antipsicóticos (por ejemplo, clorpromacina, pimozida, haloperidol, droperidol, ziprasidona, risperidona)
- Antidepresivos (por ejemplo, fluoxetina, citalopram, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos [por ejemplo, amitriptilina, imipramina, maprotilina])
- Opioides (por ejemplo, metadona)
- Antibióticos y análogos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, azitromicina, tacrolimus)
- Antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina)
- Pentamidina
- Antimaláricos (por ejemplo, quinina, cloroquina)
- Antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, voriconazol)
- Domperidona
- Antagonistas de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetrón)
- Inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, sunitinib, nilotinib, ceritinib, vandetanib)
- Trióxido de arsénico
- Inhibidores de la histona deacetilasa (por ejemplo, vorinostat)
- Agonistas del adrenergico beta 2 (por ejemplo, salmeterol, formoterol)

#### **Fármacos que afectan los electrolitos**

Debe evitarse el uso de TRAMADOLTEN PLUS con fármacos que pueden disminuir los niveles de electrolitos en la medida de lo posible. Dichos fármacos incluyen, entre otros:

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



- Diuréticos de asa, tiazídicos y relacionados
- Laxantes y enemas
- Anfotericina B
- Corticosteroides en altas dosis
- Inhibidores de la bomba de protones

La anterior lista de fármacos con interacciones potenciales no es exhaustiva. Deben consultarse fuentes de información actuales para fármacos aprobados recientemente que prolongan el intervalo QTc o disminuyen el nivel de electrolitos, así como para fármacos más antiguos para los cuales se establecieron estos efectos recientemente. (Ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas)

#### **Interacciones del fármaco con los alimentos**

Cuando se administró TRAMADOLTEN PLUS con alimentos, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se retrasó aproximadamente 35 minutos para tramadol y casi una hora para paracetamol. Sin embargo, la concentración plasmática máxima y el grado de absorción de tramadol y paracetamol no se vieron afectados. Se desconoce la importancia clínica de esta diferencia.

#### **Interacciones del fármaco con el estilo de vida**

Debe evitarse el consumo concomitante de alcohol (ver Advertencias y Precauciones).

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

##### **Combinación de tramadol/paracetamol**

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

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

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

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

No se observaron efectos sobre la fertilidad para el tramadol con niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg (350 mg/m<sup>2</sup>) en ratas machos y 75 mg/kg (450 mg/m<sup>2</sup>) en ratas hembras.

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

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



### **Embarazo y Lactancia**

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

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

Se ha informado de cierre prematuro del conducto arterioso fetal después de la exposición en el útero al paracetamol. En la mayoría de estos informes, la exposición al paracetamol ocurrió durante el tercer trimestre del embarazo.

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

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

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

El tramadol está sujeto al mismo metabolismo polimórfico que la codeína, con metabolizadores ultrarrápidos de los sustratos del CYP2D6 siendo potencialmente expuestos a niveles potencialmente mortales de *O*-desmetiltramadol (M1). Al menos una muerte fue reportada en un lactante que fue expuesto a altos niveles de morfina en la leche materna, porque la madre era metabolizadora ultrarrápida de codeína. Un bebé lactante de una madre metabolizadora ultrarrápida tomando TRAMADOLTEN PLUS podría estar potencialmente expuesto a altos niveles de M1, y experimentar depresión respiratoria potencialmente mortal. Por lo tanto, el uso materno del tramadol puede producir reacciones adversas serias, incluso la muerte, en lactantes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Sistema Respiratorio).

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

El uso de TRAMADOLTEN PLUS está contraindicado en niños menores de 12 años de edad (ver Contraindicaciones).

La seguridad y eficacia de TRAMADOLTEN PLUS no han sido estudiadas en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el uso de TRAMADOLTNE PLUS en pacientes menores de 18 años de edad. Además, los pacientes adolescentes (12 a 18 años de edad) que son obesos o tienen condiciones, tales como, apnea obstructiva del sueño o enfermedad pulmonar severa, podrían estar a un mayor riesgo de problemas respiratorios serios; el uso de TRAMADOLTEN PLUS no es recomendado en estos pacientes pediátricos.

Debido al riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal, evitar el uso de TRAMADOLTEN PLUS en adolescentes (12 a 18 años de edad) que tienen otros factores de riesgo que pueden aumentar la sensibilidad a los efectos depresores de la respiración del tramadol. Los factores de riesgo incluyen condiciones asociadas a hipoventilación, tal como estado postoperatorio, apnea obstructiva del sueño y uso concomitante de otros medicamentos que causan depresión respiratoria.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS**

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

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

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

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

**Trastornos generales:** Astenia, fatiga, sofocos

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

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

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

**Trastornos de la Piel y Apéndices:** Prurito, erupción, aumento de la sudoración

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

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

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

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

**Trastornos del Sistema Gastrointestinal:** Disfagia, melena, edema lingual

**Trastornos Auditivos y Vestibulares:** Acúfenos

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

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

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

**Trastornos del sistema Musculoesquelético:** Artralgia.

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

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

**Trastornos de la sangre:** Anemia

**Trastornos del Sistema Respiratorio:** Disnea, broncoespasmo

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



**Trastornos de la Piel y Anexos:** Dermatitis, eritema exantemático

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

**Trastornos de la Visión:** Alteraciones de la visión

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

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

Otros eventos que se han informado con el uso de productos que contienen tramadol y para los que no se ha determinado una asociación causal incluyen: vasodilatación, hipotensión ortostática, isquemia de miocardio, edema pulmonar, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis y urticaria, Síndrome de Stevens Johnson/TENS), disfunciones cognitivas, problemas de concentración, depresión, tendencia suicida, hepatitis, insuficiencia hepática, empeoramiento del asma y hemorragia gastrointestinal. Las anomalías de laboratorio informadas incluyeron creatinina elevada y alteración de las pruebas de la función hepática.

Se han reportado eventos adicionales con el uso de productos que contienen tramadol y que no se ha determinado una asociación causal, estos incluyen: malestar abdominal, agitación, malestar del pecho, sudor frío, desorientación, garganta seca, malestar de oído, sensación anormal, sensación de nerviosismo, alteración en la marcha, irritabilidad, letargia, malestar, alteración en la memoria, prolongación del tiempo de protrombina, hiperactividad psicomotora, alteración del sueño, sed, visión borrosa.

Se han informado casos de síndrome serotoninérgico (cuyos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, hiperreflexia, fiebre, escalofríos, temblores, agitación, diaforesis, convulsiones y coma,) al usar tramadol de manera concomitante con otros agentes serotoninérgicos, tales como inhibidores de la MAO e ISRSs.

La experiencia posterior a la comercialización con el uso de productos que contengan tramadol incluye informes poco frecuentes de síndrome confusional, miosis, midriasis y trastornos del lenguaje, e informes muy raros de trastornos del movimiento, incluyendo disquinesia y distonía. Se informaron casos de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular durante el uso posterior a la comercialización.

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

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

Se han notificado casos de hiperalgesia en pacientes que toman tramadol (ver Advertencias y Precauciones).

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

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

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



Han sido reportados eventos adicionales con el uso de productos que contienen paracetamol y que no se ha determinado una asociación causal, estos incluyen: sensación de calor, erupción, prurito generalizado.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

#### **Ingestión accidental**

La ingestión accidental de tramadol puede resultar en depresión respiratoria y convulsiones debido a una sobredosificación de tramadol.

Se han reportado depresión respiratoria y convulsiones en un niño luego de la ingestión de un único comprimido.

Se han reportado muertes debido a una sobredosificación con tramadol.

#### **Tramadol**

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

#### **Paracetamol**

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

#### **Tratamiento de la sobredosis**

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

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

Mientras que la naloxona revertirá algunos, pero no todos, los síntomas causados por sobredosis con tramadol, el riesgo de convulsiones también aumenta con la administración de naloxona. En animales, las convulsiones posteriores a la administración de dosis tóxicas de tramadol pudieron suprimirse con barbitúricos o benzodiazepinas, pero aumentaron con la naloxona. La administración de naloxona con no cambió la letalidad de una sobredosis en ratones. En base a la experiencia con tramadol, no se espera que la



hemodiálisis sea útil en caso de sobredosis ya que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un periodo de diálisis de 4 horas.

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

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.**

#### **PRESENTACIÓN**

Estuches que contienen 20 comprimidos recubiertos.

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

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

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

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

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

Fecha de la última revisión:

LPD: Julio 2020



SIMUNIC Veronica Paula  
CUIL 27232572138

LLD\_Arg\_ClinicalOverview&Local-Innovator(Tramacet)\_Jul2020&19 February 2019\_v1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-64041561- -APN-DGA#ANMAT prospecto producto TRAMADOLTEN PLUS

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.14 09:59:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.14 09:59:14 -03:00