



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

"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

DISPOSICIÓN N°

5153

BUENOS AIRES, 09 MAY 2016

VISTO el Expediente n° 1-47-12604-14-1 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 se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada TRAMADOLTEN / TRAMADOL CLORHIDRATO; autorizado por Certificado n° 56.761.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

MEG
AM
2



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

DISPOSICIÓN N°

5153

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. para la especialidad medicinal que se denominará TRAMADOLTEN / TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg, la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS, según los datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 56.761 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fs. 152 a 163, se desglosa de fs. 152 a 153 y de 158 a 159 y proyecto de prospectos de fs. 165 a 188, se desglosa de fs. 165 a 172.

ARTICULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos,



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

DISPOSICIÓN N° **5 1 5 3**

Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 5°.- Inscribase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

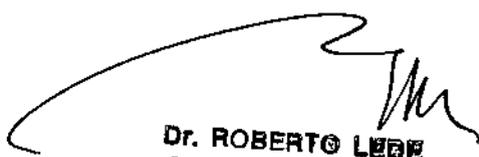
ARTICULO 6°. - Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.
Cumplido, archívese.


Expediente n° 1-47-12604-14-1

DISPOSICIÓN N°

mv

5 1 5 3


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5153**, a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.761, y de acuerdo con lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L. la nueva forma farmacéutica y concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: TRAMADOLTEN
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: TRAMADOL CLORHIDRATO
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS
- CONCENTRACIÓN: TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg
- EXCIPIENTES: CELULOSA MICROCRISTALINA 142,375 mg, LACTOSA CD 50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2,5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,5 mg, COLORANTE ROJO PUNZO LA 30% 0,125 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER AL/PVC. ENVASES QUE CONTIENEN 10, 20, 30, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°, EN LUGAR SECO.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 3940/12



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

- Expediente trámite de autorización nº 1-47-19666-11-5
- LUGAR DE ELABORACIÓN: PFIZER S.R.L.: CARLOS BERG 3635/50/69/71, FERRE 2342/40/50 Y RIVERA INDARTE 3718/24, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA)

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

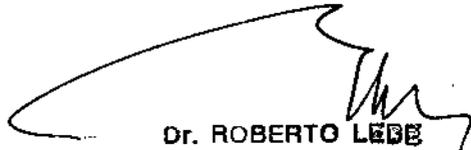
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L. Certificado de Autorización nº 56.761 en la Ciudad de Buenos Aires,..... **09 MAY 2016**

Expediente nº 1-47-12604-14-1

DISPOSICIÓN

mv

5 1 5 3


Dr. ROBERTO LEBE
 Subadministrador Nacional
 A.N.M.A.T.


 MEC



PROYECTO DE ROTULO
TRAMADOLTEN
TRAMADOL CLORHIDRATO
Comprimidos

5153
09 MAY 2016

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato	50 mg
Celulosa microcristalina	142,375 mg
Lactosa CD	50 mg
Croscaramelosa sódica	2,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Colorante Rojo Punzó LA 30%	0,125 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente 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.

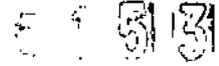
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.761

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.



NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 20 y 30 comprimidos.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Verónica Paula Simunic'.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



PROYECTO DE ROTULO
TRAMADOLTEN
TRAMADOL CLORHIDRATO
Comprimidos

5 1 5 3

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato	50 mg
Celulosa microcristalina	142,375 mg
Lactosa CD	50 mg
Croscarmelosa sódica	2,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Colorante Rojo Punzó LA 30%	0,125 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente 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.

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° 56.761

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



PROYECTO DE PROSPECTO

5153

TRAMADOLTEN
TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato	50 mg
Celulosa microcristalina	142,375 mg
Lactosa CD	50 mg
Croscaramelosa sódica	2,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Colorante Rojo Punzó LA 30%	0,125 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opióide de acción central. Código ATC: N02AX02.

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El tramadol es un analgésico opióide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides μ , δ , y κ con una afinidad más alta por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y aumento de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene un efecto respiratorio depresivo. De manera similar, la motilidad gastrointestinal no es modificada. Los efectos cardiovasculares por lo general son leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un 1/10 a 1/16 de aquella de la morfina.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg está comprendida entre el 70-90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50-100 mg de tramadol, se alcanza el estado de


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



equilibrio aproximadamente después de las 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%.

5153

Distribución

La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

La vida media de la fase de distribución presenta un $t_{1/2}$ de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 L/kg.

El tramadol tiene una alta afinidad tisular. La unión a las proteínas plasmáticas es de un 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 mcg/ml). La saturación de la unión de proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica.

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 $t_{1/2,\beta}$ 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 N-desmetilación, así como también 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 $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 horas (rango: 5,4-9,6 horas) y es aproximadamente la del tramadol.

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 $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ horas (O-desmetiltramadol) y en un caso extremo, se determinaron 22,3 horas y 36 horas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 5 mL/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ 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 según criterio médico, de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente.

Las dosis terapéuticas usuales de TRAMADOLTEN son las siguientes:

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad
Comprimidos 50 mg: 1-2 comprimidos hasta 4 veces por día.

5153

Dosis mínima: 100 mg/día. Dosis máxima: 400 mg/día.

No se debe exceder la dosis diaria de 400 mg de principio activo, excepto en circunstancias médicas especiales.

TRAMADOLTEN 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, 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

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de TRAMADOLTEN en niños menores de 16 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

La dosis límite en pacientes mayores de 75 años es de 300 mg diarios.

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 después de la administración oral. En estos casos, los intervalos entre las dosis deben ser extendidos según los requerimientos de cada paciente.

Insuficiencia renal (clearance inferior a 30 ml/min) y hepática

La dosificación debe ser reducida 50 a 100 mg cada 12 horas.

No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN 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 no debe ser utilizado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad al tramadol o a cualquiera de los excipientes.

Intoxicación aguda causada por alcohol, hipnóticos, fármacos psicotrópicos, psicoanalépticos u otras drogas con acción sobre el sistema nervioso central.

Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) 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. En casos de abuso o dependencia de drogas, tramadol no debe usarse como sustituto de la droga, ya que no suprime los síntomas de privación de morfina.

Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

TRAMADOLTEN 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. En pacientes con cirrosis hepática, se deberá disminuir la posología.

El tramadol provoca cambios pupilares (miosis) que pueden ocultar la presencia de cuadros de hipertensión endocraneana en casos de traumatismo de cráneo o enfermedades que cursen con aumento de presión endocraneana.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



En pacientes con riesgo de depresión respiratoria o a quienes se administren depresores del sistema nervioso central de manera concomitante (anestésicos o alcohol) (ver Interacciones medicamentosas), el tratamiento se debe efectuar con extrema precaución, debido a que puede disminuir la función respiratoria.

Tramadol puede provocar reacciones anafilactoides por lo tanto no se aconseja en pacientes con reacciones alérgicas a codeína u otros opioides.

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 neurolépticos u otros fármacos que pueden disminuir el umbral convulsivo, antidepresivos o anorexígenos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO, el tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones (ver Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos o predispuestos a padecer convulsiones se podrán tratar con tramadol sólo cuando sea absolutamente necesario.

El tramadol puede provocar dependencia física y abuso. La suspensión brusca del tratamiento con tramadol puede provocar síntomas de abstinencia tales como ansiedad, insomnio, dolor, escalofríos, náuseas, temblor, diarrea, sudoración, piloerección y rara vez, alucinaciones.

El tramadol puede producir dependencia física y psíquica en el tratamiento del dolor crónico con el uso prolongado. Pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides), puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias.

La dependencia y el abuso, incluyendo el comportamiento de búsqueda de droga, no se limitan solamente a aquellos pacientes con historia previa de dependencia a opioides.

Se recomienda precaución en la administración de tramadol a pacientes con dependencia previa a opiáceos, pues puede provocar una recaída.

La terapia a largo plazo en los estados dolorosos crónicos no deberá llevarse a cabo salvo indicaciones estrictamente circunscriptas.

El médico decidirá la duración del tratamiento y las pausas a intercalar eventualmente en el curso del mismo, dado que no puede excluirse totalmente una eventual farmacodependencia.

Utilizar con precaución en pacientes con trastornos de la conciencia de origen desconocido.

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 no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (ver Contraindicaciones).

La administración concomitante de TRAMADOLTEN 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.

El uso concomitante con quinidina aumenta los niveles de tramadol y disminuye los niveles del metabolito O-desmetilado.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Inhibidores del citocromo P2D6 tales como paroxetina, fluoxetina y amitriptilina inhiben el metabolismo del tramadol.

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, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo.

El uso concomitante con digoxina puede provocar rara vez intoxicación por digoxina.

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 (puede provocar aumento del tiempo de protrombina).

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).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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, convulsiones 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 carcinógeno 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).

Embarazo

El tramadol ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en ratones, ratas y conejos en dosis 3 a 15 veces las dosis máximas en humanos pero no fue teratogénica en dosis equivalentes.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el uso de TRAMADOLTEN en este período será evaluado por el médico, quien evaluará la relación riesgo-beneficio.

No se recomienda su uso como medicación obstétrica prequirúrgica.

5 1 5 3

Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis de tramadol en la madre es excretado en la leche materna durante el amamantamiento. TRAMADOLTEN no debe ser administrado a las mujeres que amamantan. No se recomienda su uso como analgésico postparto.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de tramadol en menores de 16 años no ha sido establecida.

Empleo en geriatría

En pacientes mayores de 75 años la eliminación puede prolongarse, por lo tanto se deberá reducir la dosificación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Aún si se ingiere según lo indicado, TRAMADOLTEN puede 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

Frecuentemente (más del 10%) se han comunicado náuseas y vértigo.

Ocasionalmente (1-10%) pueden presentarse vómito, estreñimiento, sudoración, sequedad bucal, cefalea y mareos.

Raramente (<1%) se han observado alteraciones de la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico. Pueden presentarse arcadas, irritaciones gastrointestinales (pesadez, sensación de plenitud) y reacciones cutáneas (por ej. prurito, erupciones cutáneas, urticaria).

Muy raramente (<1%) se han observado debilidad motora, alteraciones del apetito, visión borrosa y perturbaciones de la micción (dificultad en la micción y retención urinaria).

Tras la administración de tramadol pueden presentarse muy raramente diversos efectos secundarios psíquicos cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad del individuo y de la duración de la medicación). Estos incluyen alteraciones de humor (en general provoca una elevación del ánimo, a veces disforia), de la actividad (en general esta disminuida, a veces aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo la capacidad de adoptar decisiones, perturbaciones de la percepción).

Muy raramente, también se observaron reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

También muy raramente se han comunicado convulsiones epileptiformes. Principalmente, éstas se presentaron tras administrar dosis muy elevadas de tramadol o bien tras la administración concomitante de medicamentos capaces de reducir el umbral convulsivo o que por si mismos inducen convulsiones cerebrales (por ej. antidepresivos o antipsicóticos).

En muy raros casos se han comunicado aumento de la presión arterial y bradicardia. Además se ha mencionado un empeoramiento en el asma, si bien no se estableció ninguna relación causal. Se ha comunicado depresión respiratoria. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Puede originarse dependencia física y abuso. Pueden presentarse los siguientes síntomas propios del síndrome de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

5 1 5 3

Abuso de droga y dependencia

El tramadol puede producir abuso, tolerancia y dependencia física por actuar sobre receptores opioides. Estos efectos son más leves que los producidos por los agonistas opiáceos y ocurren generalmente si la administración es prolongada (más de 3 semanas). Al suspender la medicación se pueden presentar signos y síntomas de abstinencia, que requerirán atención médica, tales como: ansiedad, diarrea, taquicardia, goteo nasal, hipertensión, diaforesis, pérdida de apetito, irritabilidad, trastornos del sueño.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los principales y más serios riesgos de una sobredosis son la depresión respiratoria y las convulsiones. Su tratamiento requiere internación en terapia intensiva.

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 benzodazepinas (diazepam) o barbitúricos 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 no es efectiva para tratar la intoxicación aguda con TRAMADOLTEN.

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 seco, a temperatura ambiente no superior a 25° C. ✓

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

PRESENTACIONES

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Estuches que contienen 10, 20, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.761

PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

51515

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

LPD: 27/Ago/2014

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal