



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 4371

BUENOS AIRES, 04 MAY 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016435-16-7 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 nuevos proyectos de prospectos para las Especialidades Medicinales denominadas TRAMADOLTEN RETARD / TRAMADOL CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg y TRAMADOLTEN / TRAMADOL CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg; aprobadas por Certificado N° 56.761.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

4371

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para las Especialidades Medicinales denominadas TRAMADOLTEN RETARD / TRAMADOL CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg y TRAMADOLTEN / TRAMADOL CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg, aprobadas por Certificado N° 56.761 y Disposición N° 3940/12, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 68 a 97 y 99 a 125.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 4371

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3940/12 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 77 y la información para el paciente autorizada por las fojas 99 a 107, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

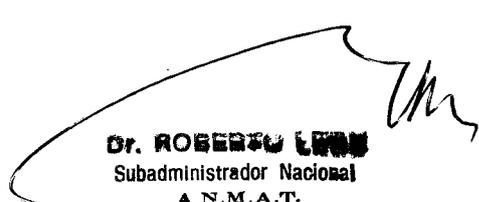
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.761 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016435-16-7

DISPOSICIÓN N° 4371

Jfs


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



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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°..... **4371** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.761 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRAMADOLTEN RETARD / TRAMADOL CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg y TRAMADOLTEN / TRAMADOL CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3940/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019666-11-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 5153/16.	Prospectos de fs. 68 a 97 y 99 a 125, corresponde desglosar de fs. 68 a 77 y 99 a 107.-



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 56.761 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

04 MAY 2017

Expediente N° 1-0047-0000-016435-16-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

4371

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

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN RETARD, TRAMADOL CLORHIDRATO

6 37 19
PÁGINA 1 de 10



PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN RETARD

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

04 MAY 2017

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Tramadol clorhidrato 100 mg. Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Hidroxipropilmetilcelulosa (Tipo 2208), Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Polietilenglicol 6000, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910), Propilenglicol, Dióxido de titanio, Talco c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opioide.

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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

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

Distribución

El tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ L). La unión a las proteínas plasmáticas es de un 20%.

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

Metabolismo

El tramadol atraviesa la barrera 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 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.

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

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

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

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1



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



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 de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente.

Salvo que se prescriba de otro modo, la dosis de TRAMADOLTEN RETARD deberá ser la siguiente:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

La dosis inicial habitual es 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día, una vez por la mañana y otra por la noche. Si el alivio del dolor no resulta adecuado, la dosis puede aumentarse a 200 mg de clorhidrato de tramadol dos veces por día.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

En principio, se debe seleccionar la dosis analgésica más baja que resulte eficaz.

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

TRAMADOLTEN RETARD no debe administrarse en ningún caso durante más tiempo del estrictamente necesario. Si por la naturaleza y la gravedad de la enfermedad se precisara un tratamiento a largo plazo con TRAMADOLTEN RETARD, se deberán efectuar cuidadosos controles a intervalos regulares (con interrupciones de la administración en caso necesario) para evaluar si es necesaria la continuidad del tratamiento y en qué medida.

Niños

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal y hepática / diálisis

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1



CONTRAINDICACIONES

TRAMADOLTEN RETARD no debe ser utilizado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad al tramadol o a cualquiera de los excipientes.

Intoxicación aguda causada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o fármacos psicotrópicos.

Pacientes que estén tomando fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (ver Interacciones medicamentosas).

Epilepsia no controlada con el tratamiento.

Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

TRAMADOLTEN RETARD sólo se debe usar con especial precaución en pacientes dependientes de opioides, en casos de traumatismos de cráneo, shock, alteración de la conciencia de origen desconocido, trastornos que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria y en caso de hipertensión endocraneana. Este medicamento sólo se debe usar con precaución en pacientes sensibles a los opioides.

En pacientes con depresión respiratoria o a quienes se administren depresores del sistema nervioso central de manera concomitante (ver Interacciones medicamentosas) o cuando la dosis diaria máxima recomendada se exceda de manera significativa (ver Sobredosificación), el tratamiento se debe efectuar con extrema precaución, debido a que en estos casos no se puede descartar la depresión respiratoria.

Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol aún con la administración de las dosis recomendadas. Este riesgo puede aumentar cuando las dosis diarias exceden el máximo sugerido (400 mg). En casos de administración concomitante de fármacos que pueden disminuir el umbral convulsivo, el tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones (Véase: Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos o predispuestos a padecer convulsiones se podrán tratar con tramadol sólo cuando sea absolutamente necesario.

El tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Con el uso prolongado, puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. Por lo tanto, en pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con TRAMADOLTEN RETARD solamente debe efectuarse durante cortos períodos y bajo supervisión médica estricta.

El tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.

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 de la sangre. Se puede 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 puede identificar ningún opioide en particular que esté asociado con más probabilidad de generar una insuficiencia suprarrenal.

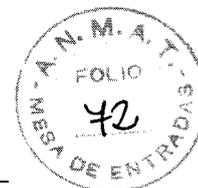
El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, lo que conduce a la deficiencia de andrógenos; que puede manifestarse como libido disminuida,

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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

ORIGINAL

14371



PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN RETARD, TRAMADOL CLORHIDRATO

PÁGINA 5 de 10

impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Los pacientes que presentan síntomas de deficiencia de andrógenos deben realizarse una evaluación de laboratorio.

Este producto contiene lactosa. No se debe administrar a pacientes con cuadros raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

TRAMADOLTEN RETARD no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (ver Contraindicaciones).

En pacientes tratados con IMAO 14 días antes del empleo del opioide petidina se han observado interacciones con riesgo de vida en el sistema nervioso central y en la función cardiovascular y respiratoria. Las mismas interacciones con los IMAO pueden ocurrir durante el tratamiento con TRAMADOLTEN RETARD.

La administración concomitante de TRAMADOLTEN RETARD con medicamentos que también son depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede potenciar los efectos en dicho sistema (ver Reacciones adversas).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta el presente que es improbable la aparición de interacciones clínicamente relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y la duración de la acción.

No se aconseja la combinación de tramadol con agonistas/antagonistas (p.ej.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que teóricamente en esos casos puede disminuir el efecto analgésico de un agonista puro.

El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y otros fármacos que reducen el umbral convulsivo.

En casos aislados se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico relacionado con la administración concomitante de tramadol con otros fármacos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o IMAO.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser p.ej.: confusión, agitación, pirexia, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea. Cuando se discontinúan los fármacos serotoninérgicos suele observarse una mejoría rápida. El tratamiento dependerá de la naturaleza y la gravedad de los síntomas.

La administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (p.ej.: warfarina) debe ser monitorizada cuidadosamente ya que en algunos pacientes se han observado valores de RIN elevados con hemorragias importantes y equimosis.

Otros fármacos inhibidores de la CYP3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y el del metabolito activo O-desmetilado. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones (ver Reacciones adversas).

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1


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



En una cantidad limitada de estudios, la administración preoperatoria o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Luego de la administración de tramadol por vía oral y parenteral repetida durante 6 a 26 semanas a ratas y perros y por vía oral durante 12 meses a perros, los análisis hematológicos, histológicos y bioquímicos no mostraron evidencias de alteraciones relacionadas con el tramadol.

Se observaron manifestaciones en el sistema nervioso central, tales como agitación, sialorrea, espasmos y reducción del aumento del peso, sólo después de la administración de dosis elevadas de tramadol que excedían considerablemente las dosis terapéuticas.

Las ratas y los perros toleraron dosis de tramadol de 20 mg/kg y de 10 mg/kg de peso corporal respectivamente, administradas por vía oral, mientras que los perros toleraron satisfactoriamente dosis de 20 mg/kg de peso corporal por vía rectal, sin ningún efecto tóxico.

En las ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día tuvieron efectos tóxicos en las madres y se registró un aumento de la mortalidad neonatal. En la descendencia se observaron retardos en forma de trastornos de la osificación y demoras en la apertura vaginal y ocular. La fertilidad de los machos no se vio afectada. Luego de la administración de dosis altas (50 mg/kg/día o más) las hembras registraron un menor índice de preñez.

En conejos, se observaron efectos tóxicos en las madres a partir de dosis de 125 mg/kg o más y en la descendencia, anormalidades en el esqueleto.

En algunos ensayos in vitro se encontró evidencia de efectos mutagénicos. En los ensayos in vivo no se observaron tales efectos. En base a los conocimientos obtenidos hasta el presente, el tramadol se puede clasificar como "no mutagénico".

Se han realizado estudios sobre el potencial tumorigénico del clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. En el estudio efectuado en ratas no se demostró evidencia de ningún aumento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio efectuado en ratones se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg o más) y un incremento en los tumores pulmonares en las hembras en todos los grupos de dosis (significativo pero no dependiente de la dosis).

Embarazo

Según los estudios realizados en animales, las dosis muy altas de tramadol afectan la organogénesis, el crecimiento óseo y el índice de mortalidad neonatal. No se han observado efectos teratogénicos. El tramadol atraviesa la barrera placentaria. La seguridad del uso de tramadol durante el embarazo en seres humanos no ha sido suficientemente comprobada. Por lo tanto, TRAMADOLTEN RETARD no debe ser administrado en el embarazo.

Si se administra antes del parto o durante el mismo, el tramadol no afecta la contractilidad uterina. En los recién nacidos puede alterar la frecuencia respiratoria, lo que por lo general



no reviste importancia clínica. La administración prolongada de tramadol durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Lactancia

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

Empleo en pediatría

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

Empleo en geriatría

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de efectos adversos se clasifica según la siguiente escala:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$); frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

raros: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros: ($< 1/10.000$); sin datos: (la incidencia no se puede estimar con los datos disponibles).

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

Trastornos psiquiátricos

Raros: Alucinaciones, confusión, ansiedad, trastornos del sueño y pesadillas.

Pueden manifestarse efectos adversos psíquicos que varían en intensidad y naturaleza según el paciente (lo cual depende de la personalidad y de la duración del tratamiento), tales como: cambios en el estado de ánimo (por lo general euforia y ocasionalmente disforia), en la actividad (por lo general depresión y ocasionalmente aumento) y alteraciones en la capacidad cognitiva y en la percepción sensorial (p.ej.: en el comportamiento decisorio, trastornos de la percepción)

Puede producirse dependencia al fármaco.

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo.

Frecuentes: Cefalea, confusión.

Raros: cambios en el apetito, parestesias, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptoides, contracciones musculares involuntarias, trastornos de la coordinación, síncope.

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas o se utilizan concomitantemente otras sustancias con actividad depresora sobre el sistema nervioso central (ver Interacciones medicamentosas), puede producirse depresión respiratoria.

Las convulsiones epileptoides ocurren principalmente después de administrar dosis altas de tramadol o con el empleo concomitante de fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo (ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas).

Trastornos visuales

Raros: Visión borrosa.

Trastornos cardíacos

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

Raros: Bradicardia, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Disnea

Se ha informado exacerbación del asma. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, constipación y sequedad bucal.

Poco frecuentes: Sensación de vómito inminente, irritación gastrointestinal (p.ej.: opresión epigástrica, distensión), diarrea.

Trastornos hepáticos y de las vías biliares

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

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: Sudoración.

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (p.ej.: prurito, eritema, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros; Debilidad motriz

Trastornos renales y urinarios

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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

Trastornos generales

Frecuentes: Agotamiento.

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

Trastornos endócrinos:

Frecuencia no conocida: Insuficiencia suprarrenal, deficiencia de andrógenos

Pueden aparecer síntomas de abstinencia similares a aquellos producidos tras la supresión de opioides, tales como: agitación, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados en casos muy raros después de la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales en el sistema nervioso central.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

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

SOBREDOSIFICACIÓN**Síntomas**

En principio, en la intoxicación con tramadol pueden aparecer síntomas similares a los que se observan con otros analgésicos de acción central (opioides), en particular: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia incluso coma, convulsiones y depresión respiratoria, pudiendo llegar al paro respiratorio.

Tratamiento

Se aplican las mismas reglas generales de las emergencias. Mantener libre el tracto respiratorio (aspiración) y las funciones respiratoria y circulatoria.

Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) o mediante el lavado gástrico.

El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentos realizados en animales, la naloxona no tuvo efecto sobre las convulsiones. En estos casos se deberá administrar diazepam por vía intravenosa.

El tramadol sérico es eliminado en pequeñas cantidades mediante la hemodiálisis y la hemofiltración. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración son insuficientes para tratar la intoxicación aguda con TRAMADOLTEN RETARD.

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

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

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1



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



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN RETARD, TRAMADOL CLORHIDRATO

PÁGINA 10 de 10



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.

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

PRESENTACIÓN

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

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

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

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

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

LPD: Octubre/2016

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1



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

ORIGINAL

437.1

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN, TRAMADOL CLORHIDRATO

PÁGINA 1 de 9



PROYECTO DE PROSPECTO

**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
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

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opioide de acción central. Código ATC: N02AX02.

INDICACIONES

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

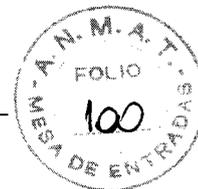
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1


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



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

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 la barrera 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.

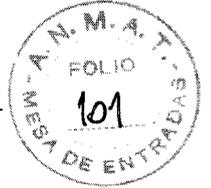
El tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por los riñones. La excreción urinaria acumulativa es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada.

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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



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:

Adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad

Comprimidos 50 mg: 1-2 comprimidos hasta 4 veces por día.

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:

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1



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



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 monoaminooxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días (ver Interacciones medicamentosas).
Epilepsia no controlada con el tratamiento.
Pacientes en tratamiento por abstinencia de narcóticos. 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.

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.

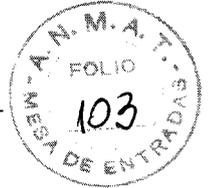
Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol aún con la administración de las dosis recomendadas. Este riesgo puede aumentar cuando las dosis diarias exceden el máximo sugerido (400 mg). En casos de administración concomitante de neurolépticos u otros fármacos que pueden disminuir 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.

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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



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.

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 de la sangre. 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 puede identificar ningún opioide en particular que esté asociado con más probabilidad de generar una insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, lo 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.

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 (IMAO) (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.

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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



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".

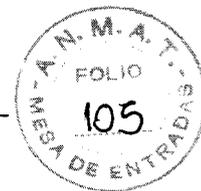
Se han realizado estudios sobre el potencial carcinógeno del clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. En el estudio efectuado en ratas no se demostró evidencia de ningún aumento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio efectuado en ratones se observó un aumento en la 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.

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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.

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 anginoneurótico) 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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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



administración concomitante de medicamentos capaces de reducir el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones (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.

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.

Con frecuencia desconocida se ha comunicado insuficiencia suprarrenal y deficiencia de andrógenos.

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 benzodiazepinas (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 son efectivas 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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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

ORIGINAL

4371

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN, TRAMADOL CLORHIDRATO

PÁGINA 9 de 9



- 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

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.

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

LPD: Octubre 2016

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

LLD_Arg_CO_Oct2016_v1

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