



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

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-3610-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 21 de Mayo de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000163-20-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000163-20-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LIXIDOL GESIC y nombre/s genérico/s PARACETAMOL - TRAMADOL CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 15/01/2021 16:34:44, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 15/01/2021 16:34:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF / 0 - 20/05/2020 15:46:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 15/01/2021 16:34:44 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000163-20-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.05.21 13:59:33 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**LIXIDOL GESIC**  
**TRAMADOL HCL 37,50 mg /**  
**PARACETAMOL 325,00 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**LIXIDOL GESIC**

**TRAMADOL CLORHIDRATO 37,50 mg /**

**PARACETAMOL 325,00 mg**

*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

**Contenido:** 10 comprimidos recubiertos.

### **Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol HCl 37,50 mg; Paracetamol 325,00 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Almidón Glicolato Sódico; Crospovidona; Talco; Estearato de Magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E15; Polietilenglicol 6000; Povidona K-30.

**Posología:** ver prospecto interno.

**Esta especialidad medicinal es libre de gluten.**

### **Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 20, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE  
CONSULTE A SU MÉDICO**

**LIXIDOL GESIC**  
**TRAMADOL CLORHIDRATO 37,50 mg /**  
**PARACETAMOL 325,00 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **LIXIDOL GESIC** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

***Fórmula***

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol HCl 37,50 mg; Paracetamol 325,00 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Almidón Glicolato Sódico; Crospovidona; Talco; Estearato de Magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E15; Polietilenglicol 6000; Povidona K-30.

**¿Qué es LIXIDOL GESIC y para qué se usa?**

**LIXIDOL GESIC** es una combinación de dos analgésicos, tramadol y paracetamol, que actúan juntos para aliviar el dolor. **LIXIDOL GESIC** está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso por un máximo de cinco días.

No se recomienda su uso en niños.

**Antes de usar LIXIDOL GESIC**

***No use LIXIDOL GESIC si***

- Es alérgico al clorhidrato de tramadol, paracetamol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si ha tomado algún medicamento para el tratamiento del insomnio, analgésicos potentes (opioides), o bien medicamentos psicótropos (medicamentos que pueden alterar el estado de ánimo y las emociones) en caso de intoxicación alcohólica aguda.
- Si está tomando también inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión o de la enfermedad de Parkinson)

o si los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con **LIXIDOL GESIC**.

- Si padece una enfermedad hepática grave.
- Si padece epilepsia que no está adecuadamente controlada con su actual tratamiento.

***Tenga especial cuidado con LIXIDOL GESIC***

- Si está tomando otros medicamentos que contengan paracetamol o tramadol;
- Si tiene problemas de hígado o enfermedad hepática o si nota que sus ojos o su piel adquieren un tono amarillo. Esto puede ser indicativo de ictericia o problemas con sus conductos biliares;
- Si tiene problemas de riñón;
- Si tiene dificultades respiratorias severas, por ejemplo, asma o problemas pulmonares graves;
- Si es epiléptico o ha sufrido ataques o convulsiones;
- Si ha sufrido recientemente traumatismos craneoencefálicos, shock o dolores de cabeza intensos asociados con vómitos;
- Si tiene dependencia a cualquier otro medicamento utilizado para el alivio del dolor, por ejemplo, morfina;
- Si está tomando otros medicamentos para el tratamiento del dolor que contengan buprenorfina, nalbufina o pentazocina;
- Si va a ser anestesiado. Dígale a su médico o dentista que está tomando **LIXIDOL GESIC**.
- Si está en tratamiento con: Carbamazepina (un medicamento normalmente utilizado para tratar la epilepsia o algunos tipos de dolor, como ataques de dolor severo en la cara llamados neuralgias del trigémino) o buprenorfina, nalbufina o pentazocina (analgésicos opioides) ya que el alivio del dolor puede verse reducido.

Si le surge o le ha surgido en el pasado cualquiera de estos problemas mientras está tomando **LIXIDOL GESIC**, por favor informe a su médico.

El decidirá si debe continuar tomando este medicamento.

**Importante: este medicamento contiene paracetamol y tramadol.** Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, **de forma que no exceda la dosis máxima diaria.**

### ***Toma simultánea de otros medicamentos***

El riesgo de efectos adversos aumenta:

- Si está tomando triptanos (para el tratamiento de la migraña) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, "ISRSs" (para el tratamiento de la depresión). Si experimenta confusión, agitación, fiebre, sudoración, movimientos no coordinados de las extremidades o de los ojos, contracciones incontrolables de los músculos o diarrea, deberá llamar a su médico.
- Si está tomando sedantes, medicamentos para el tratamiento del insomnio, otros analgésicos como morfina y codeína (también cuando se utiliza para el tratamiento contra la tos), baclofeno (relajante muscular), algunos medicamentos para disminuir la presión arterial, medicamentos para el tratamiento de las alergias. Puede sentirse somnoliento o mareado. Si esto ocurre, consulte a su médico.
- Si está tomando medicamentos que faciliten o puedan provocar crisis convulsivas como es el caso de ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de crisis convulsivas aumenta si toma **LIXIDOL GESIC** comprimidos de forma simultánea a estos medicamentos. Su médico le dirá si **LIXIDOL GESIC** es adecuado para usted.
- Si está tomando medicamentos para el tratamiento de la depresión. **LIXIDOL GESIC** puede interactuar con estos medicamentos y puede experimentar síntomas tales como contracciones involuntarias rítmicas de los músculos, incluyendo los músculos que controlan el movimiento del ojo, agitación, sudoración excesiva, temblores, reflejos exagerados, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal encima de 38°C.
- Si está tomando Warfarina o fenprocumona (medicamento utilizado para evitar coágulos en la sangre). La efectividad de estos medicamentos puede verse alterada existiendo riesgo de sangrado. Debe informar a su médico inmediatamente de cualquier hemorragia prolongada o inesperada.
- Si toma metoclopramida, domperidona u ondansetrón (medicamentos para el tratamiento de náuseas y vómitos) o colestiramina (medicamento que reduce el colesterol en sangre) la efectividad de **LIXIDOL GESIC** también puede verse afectada.
- **LIXIDOL GESIC** puede hacerle sentir somnolencia. El alcohol también puede hacerle sentir somnoliento, por lo que se recomienda no tomar alcohol mientras esté tomando **LIXIDOL GESIC**.

### **¿Cómo usar LIXIDOL GESIC?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Debe tomar **LIXIDOL GESIC** durante el menor tiempo posible.

La dosis debe ser ajustada a la intensidad del dolor y su sensibilidad individual. Normalmente se debe usar la menor dosis posible que produzca alivio del dolor.

A menos que su médico le prescriba algo distinto, la dosis de inicio recomendada es de 2 comprimidos cada 6 horas, para el tratamiento del dolor hasta un máximo de 8 comprimidos por día.

La dosis máxima por día no debe pasar de 300 mg de Clorhidrato de Tramadol y 2600 mg de paracetamol.

### ***Embarazo y lactancia***

Debido a que **LIXIDOL GESIC** contiene tramadol, no se recomienda tomar este medicamento durante el embarazo o la lactancia. Si se queda embarazada durante el tratamiento con **LIXIDOL GESIC**, consulte a su médico antes de tomar el siguiente comprimido.

Pequeñas cantidades de tramadol podrían pasar a la leche materna. Por tanto, no debería tomar este medicamento durante la lactancia. Basado en la experiencia en humanos, no se sugiere que tramadol influya en la fertilidad de hombres y mujeres. No hay datos disponibles sobre la combinación de tramadol y paracetamol en la fertilidad.

### ***Uso en niños***

No se recomienda su uso en niños.

### ***Uso en ancianos***

En pacientes con edad avanzada, la eliminación de tramadol puede ser lenta. Si este es su caso, su médico podría recomendarle prolongar los intervalos de dosificación.

### ***Pacientes con insuficiencia hepática o renal/ pacientes con diálisis***

Si padece alguna enfermedad grave de hígado o riñón, el tratamiento con **LIXIDOL GESIC** no está recomendado. Si padece trastornos moderados de hígado o riñón, su médico podría prolongar los intervalos de dosificación.

### ***Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos***

Pregunte a su médico si puede conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con **LIXIDOL GESIC**. Es importante que antes de conducir o utilizar máquinas, observe

como le afecta este medicamento. No conduzca ni utilice máquinas si siente sueño, mareo, tiene visión borrosa o ve doble, o tiene dificultad para concentrarse. Tenga especial cuidado al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación, y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos.

### ***Toma conjunta de LIXIDOL GESIC con alimentos y bebidas***

No tome este medicamento con alcohol ya que puede aumentar su capacidad de producir somnolencia.

### **Uso apropiado del medicamento LIXIDOL GESIC**

**LIXIDOL GESIC** se presenta en forma de comprimidos para administrar vía oral.

Si estima que el efecto de **LIXIDOL GESIC** es demasiado fuerte (ej: se siente muy somnoliento o tiene dificultad para respirar) o demasiado débil (ej: no tiene un adecuado alivio del dolor), comuníquese a su médico.

### ***Si se olvidó de tomar LIXIDOL GESIC***

Es probable que el dolor reaparezca. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, simplemente continúe tomando los comprimidos como de costumbre. Generalmente no aparecen efectos indeseados tras la interrupción del tratamiento con **LIXIDOL GESIC**. Sin embargo, en raras ocasiones, puede darse el caso que pacientes que han estado tomando **LIXIDOL GESIC** durante un tiempo y han interrumpido el tratamiento de forma brusca se sientan mal. Si ha estado tomando **LIXIDOL GESIC** durante algún tiempo, debería consultar a su médico antes de interrumpir el tratamiento ya que su cuerpo podría haberse habituado a él.

### **A tener en cuenta mientras toma LIXIDOL GESIC**

#### ***Efectos indeseables (adversos)***

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

*Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):* náuseas, mareos, somnolencia.

*Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):* vómitos, problemas digestivos (estreñimiento, flatulencia, diarrea), dolor de estómago, sequedad de boca, prurito, aumento de sudoración (hiperhidrosis), dolor de cabeza, agitación, estado de confusión, trastornos del sueño, cambios de humor (ansiedad, nerviosismo, euforia – sensación de sentirse “con el ánimo alto” todo el tiempo).

*Pocos frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas):* aumento del pulso o aumento de la presión arterial, trastornos del ritmo y de la frecuencia cardíaca, dificultad o dolor al orinar, reacciones de la piel (por ejemplo erupciones, habón urticarial), sensación de hormigueo, entumecimiento o sensación de pinchazos en las extremidades, ruidos en el oído, espasmos musculares involuntarios, depresión, pesadillas, alucinaciones (escuchar, ver o percibir algo que no existe en la realidad), pérdida de la memoria, dificultad para tragar, sangre en las heces, escalofríos, sofocos, dolor en el pecho, dificultad para respirar.

*Raros (pueden afectar a 1 de cada 1000 personas):* convulsiones, dificultades para llevar a cabo movimientos coordinados, adicción, delirio, visión borrosa, contracción de la pupila (miosis), trastornos del habla, dilatación excesiva de las pupilas (midriasis), pérdida de la consciencia transitoria (síncope).

*Frecuencia no conocida:* disminución de los niveles de azúcar en sangre.

Los siguientes efectos adversos reconocidos han sido comunicados por personas que han tomado medicamentos que contenían sólo tramadol o sólo paracetamol. Sin embargo, si experimenta cualquiera de estos síntomas mientras toma **LIXIDOL GESIC**, debe decírselo a su médico: sensación de mareo al levantarse tras estar tumbado o sentado, baja frecuencia cardíaca, desmayo, cambios de apetito, debilidad muscular, respiración más lenta o más débil, cambios del estado de ánimo, cambios de actividad, cambios en la percepción, empeoramiento del asma.

En casos raros: erupciones cutáneas, siendo indicativo de reacciones alérgicas que pueden ponerse de manifiesto mediante la aparición de hinchazón repentina de la cara y cuello, respiración entrecortada o caída de la presión arterial y materno.

Si le ocurre esto, interrumpa el tratamiento y consulte a su médico inmediatamente. No debe volver a tomar este medicamento.

En casos raros, utilizar un medicamento como tramadol puede crear dependencia, haciéndole difícil dejar de tomarlo. En raras ocasiones, personas que han estado tomando tramadol durante algún tiempo pueden sentirse mal si interrumpen el tratamiento bruscamente. Pueden sentirse agitados, ansiosos, nerviosos o temblorosos. Pueden estar hiperactivos, tener dificultad para dormir y presentar trastornos digestivos intestinales. Muy poca gente puede tener también ataques de pánico, alucinaciones, percepciones inusuales como picores, sensación de hormigueo y entumecimiento, ruidos en los oídos (tinnitus). Si experimenta alguno de estos síntomas después de interrumpir el tratamiento con **LIXIDOL GESIC**, por favor, consulte a su médico.

En casos excepcionales, los análisis de sangre pueden revelar ciertas anomalías, por ejemplo, bajo recuento plaquetario, que puede dar como comprimidos junto con anticoagulantes (ej: fenprocumona, Warfarina) puede aumentar el riesgo de hemorragias. Debe informar a su médico inmediatamente sobre cualquier hemorragia prolongada o inesperada. En muy raras ocasiones, se han notificado reacciones cutáneas graves.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información consulte a su médico o farmacéutico.**

### **¿Cómo conservar LIXIDOL GESIC?**

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

### **Presentación**

Envases con 10, 20, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

### ***Si Ud. toma dosis mayores de LIXIDOL GESIC de las que debiera***

Aunque se sienta bien, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, ya que existe el riesgo de que se produzcan daños graves en el hígado que sólo se pondrán de manifiesto más tarde.

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No lo recomiende a otras personas”.**

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

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a**

**ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD .

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**LIXIDOL GESIC**  
**TRAMADOL CLORHIDRATO 37,50 mg /**  
**PARACETAMOL 325,00 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol HCl 37,50 mg; Paracetamol 325,00 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 114,50 mg; Copovidona 48,00 mg; Almidón Glicolato Sódico 24,00 mg; Crospovidona 42,00 mg; Talco 8,55 mg; Estearato de Magnesio 4,20 mg; Dióxido de Titanio 3,90 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,50 mg; Polietilenglicol 6000 2,10 mg; Povidona K-30 0,75 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Analgésico.

**CÓDIGO ATC: N02A X02 / N02B E01**

**INDICACIONES**

Tramadol/paracetamol comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso por un máximo de cinco días.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Tramadol

Tramadol es un analgésico opiáceo sintético, de acción central. Dos mecanismos de acción complementarios parecen aplicables: la combinación de la droga original y del metabolito activo M1 con receptores -opioides y una débil inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. La actividad morfina similar es debida tanto a la baja afinidad de combinación del compuesto original como a la mayor afinidad de combinación del metabolito O-desmetilado M1 con receptores -opiáceos. En modelos animales, el metabolito M1 es hasta 6 veces más potente que tramadol en la producción de analgesia y 200 veces más potente en la combinación con -opioides. La analgesia inducida por tramadol solo es antagonizada en parte por naloxona (antagonista opiáceo). La contribución relativa tanto de tramadol como de M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones en plasma de cada compuesto. Se

ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina in vitro, como ocurre con algunos analgésicos opiáceos. Estos mecanismos pueden contribuir en forma independiente al perfil analgésico global de tramadol.

### Paracetamol

Actúa predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y en un menor grado, a través de los nervios periféricos, bloqueando el impulso nervioso. La acción periférica puede ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o por la inhibición de la síntesis de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor o la estimulación mecánica o química.

### **FARMACOCINÉTICA**

Tramadol es administrado como un racemato y ambas formas [-] y [+], tanto de tramadol como del M1 se encuentran en la circulación. La farmacocinética de tramadol y paracetamol en plasma después de la administración oral de 1 comprimido de tramadol/paracetamol es presentada en la Tabla 1. Tramadol tiene una absorción más lenta y una vida media más prolongada cuando es comparado con paracetamol.

TABLA 1 - Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (+ SD) de los enantiómeros (+) y (-) de tramadol y M1 y paracetamol después de una única dosis oral de una tableta combinada de tramadol/paracetamol (37.5 mg/325 mg) en voluntarios

Parámetros	(+)-Tramadol		(-) – Tramadol		(+)- M1		(-) – M1		Paracetamol	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	64..	(9.)	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)
C <sub>max</sub> fue medido como ng/mL										

Un estudio farmacocinético de dosis única de tramadol/paracetamol a voluntarios no evidenció interacciones de droga entre tramadol y paracetamol. Con dosis orales múltiples a estado constante, la biodisponibilidad de tramadol y del metabolito M1 fue menor para la combinación en comprimidos comparado con tramadol sólo. La reducción de AUC fue del 14% para tramadol (+), 10,4 para tramadol (-), 11,9 para M1 (+) y 24.2% PA M1 (-). No es clara la causa de esta biodisponibilidad reducida. Después de la administración de dosis única o múltiple de tramadol/paracetamol, no se observó ningún cambio significativo de la farmacocinética de paracetamol, cuando era comparada con paracetamol en administración individual.

### *Absorción*

La biodisponibilidad absoluta de tramadol a partir de la asociación tramadol/paracetamol no ha sido determinada. Tramadol clorhidrato presenta una biodisponibilidad media absoluta de aproximadamente el 75% después de la administración de una única dosis oral de 100 mg de tramadol/paracetamol comprimidos. La concentración pico media en plasma de tramadol racémico y de M1 después de la administración de dos comprimidos de tramadol/paracetamol ocurre aproximadamente a las 2 y 3 horas, respectivamente, post-dosis.

Las concentraciones pico en plasma de paracetamol ocurren en el plazo de una hora y no son afectadas por la co-administración de tramadol. La absorción oral de paracetamol después de la administración de tramadol/paracetamol ocurre básicamente en el intestino delgado.

### *Efectos de los alimentos*

Cuando se administraba tramadol/paracetamol con alimentos, el tiempo hasta la concentración plasmática pico fue demorada durante alrededor de 35 minutos para tramadol y casi una hora para paracetamol. Sin embargo, la concentración plasmática pico o la magnitud de absorción, ya fuera de tramadol o paracetamol no fueron afectadas. Se desconoce el significado de esta diferencia.

### *Distribución*

El volumen de distribución de tramadol fue de 2.6 y 2.9 L/kg en hombres y mujeres, respectivamente, después de una dosis IV de 100 mg. Esta combinación de tramadol con las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 20% y la combinación también parece ser independiente de la concentración de hasta 10 g/mL. La saturación de la combinación proteica en plasma ocurre solamente a concentraciones fuera del rango clínicamente relevante.

Paracetamol parece estar ampliamente distribuido a casi todos los tejidos humanos, con excepción de la grasa. El volumen aparente de distribución es de alrededor de 0.9 L/kg. Una porción relativamente pequeña (20%) de paracetamol está combinada con proteína plasmática.

### *Metabolismo*

Después de la administración oral, tramadol es ampliamente metabolizado por una cantidad de vías, incluyendo CYP2D6 y CYP3A4, así como por conjugación de droga original y sus metabolitos. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en orina como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis es excretada como

metabolitos. Las principales vías metabólicas parecen ser la N y O-demetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. El metabolito M1 (O-desmetiltramadol) es farmacológicamente activo en modelos animales.

Aproximadamente el 7% de la población presenta actividad reducida de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Estos individuos son “metabolizadores pobres” de debrisoquina, dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos, entre otras drogas. Las concentraciones de tramadol fueron aproximadamente un 20% superiores en los “metabolizadores pobres” frente a los metabolizadores amplios, mientras las concentraciones M1 fueron un 40% más bajas. Se desconoce el impacto farmacológico completo de estas alteraciones en términos de su eficacia o seguridad. El uso concomitante de inhibidores de recaptación de serotonina e inhibidores MAO puede aumentar el riesgo de hechos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome de serotonina.

Paracetamol es metabolizado primariamente en el hígado por cinética de primer orden y abarca tres vías principales separadas.

- A. conjugación con glucurónico
- B. conjugación con sulfato, y
- C. oxidación por la vía citocroma-P450-dependiente.

En adultos, la mayor parte de paracetamol es conjugada con ácido glucurónico y en menor medida, con sulfato. Estos metabolitos derivados de glucurónico, sulfato y glutatión carecen de actividad biológica. En infantes prematuros, recién nacidos y niños pequeños, predomina el conjugado sulfato.

Datos farmacocinéticos de la población, obtenidos de un ensayo clínico en pacientes con dolor crónico tratados con tramadol/paracetamol, incluyendo 55 pacientes entre 65 y 75 años de edad y 19 pacientes de más de 75 años de edad no evidenciaron cambios significativos en la farmacocinética de tramadol y paracetamol.

#### *Sexo*

La excreción de tramadol fue un 20% más alto en mujeres, comparada con hombres. Se desconoce el significado clínico de esta diferencia.

#### *Pediatría*

No se ha estudiado la farmacocinética de tramadol/paracetamol comprimidos en pacientes pediátricos de menos de 16 años de edad.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Para el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 5 días o menos) del dolor agudo, la dosis recomendada de tramadol/paracetamol es de 2 comprimidos cada 6 horas, para el tratamiento del dolor hasta un máximo de 8 tabletas por día. La dosis máxima día no puede pasar de 300 mg de clorhidrato de tramadol y 2600 mg de paracetamol. La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

## **INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS**

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. En pacientes con excreción de creatinina de menos de 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosis de tramadol/paracetamol comprimidos sea aumentado pero que no exceda los 2 comprimidos cada 12 horas. Debido a la presencia de paracetamol, en caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol comprimidos.

La selección de dosis para un paciente geronte debe ser cautelosa, en vista del potencial de mayor sensibilidad a hechos adversos. Puede producirse una prolongación de la eliminación, por lo tanto, si es necesario deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

No se recomienda el tratamiento en la población pediátrica.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Intoxicación alcohólica aguda, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Tramadol/paracetamol comprimidos no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Insuficiencia hepática grave
- Epilepsia no controlada con tratamiento

## **ADVERTENCIAS**

Riesgo de convulsiones

Se han informado convulsiones en pacientes que reciben tramadol. El riesgo de convulsiones está aumentado con dosis de tramadol por encima de los límites

recomendados. El uso concomitante aumenta el riesgo de pacientes que toman los siguientes medicamentos:

- Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (antidepresivos o anoréxicos SSRI) o
- Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos (a saber, ciclobenzaprina, prometazina, etc.), o
- Otros opiáceos

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

- Inhibidores MAO, o
- Neurolépticos, u
- Otras drogas reductoras del umbral de convulsión.

El riesgo de convulsiones puede aumentar también en pacientes epilépticos, los que tienen una historia de convulsiones, o en pacientes con un riesgo conocido de convulsiones (tal como trauma craneano, trastornos metabólicos, alcohol y discontinuación de droga, infecciones del SNC). En la sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol/paracetamol comprimidos cuando sea absolutamente necesario.

#### *Reacciones anafilactoides*

Se han informado reacciones anafilactoides serias en pacientes que reciben terapia con tramadol. Por lo general después de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome Stevens-Johnson. Los pacientes con una historia de reacciones anafilactoides a codeína y otros opiáceos, pueden estar expuestos a un mayor riesgo y por ello no deben ser medicados con tramadol/paracetamol comprimidos.

#### *Depresión respiratoria*

Administrar tramadol/paracetamol comprimidos cuidadosamente en pacientes con riesgo de depresión respiratoria. En estos pacientes los analgésicos alternativos no-opiáceos deben ser considerados. Cuando se administran dosis elevadas de tramadol con medicamentos anestésicos o alcohol, puede ocurrir depresión respiratoria.

Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por retirada de morfina.

#### *Interacción con depresores del SNC.*

Tramadol/paracetamol comprimidos debe ser usado con cautela y en dosis reducidas cuando es administrado a pacientes que reciben depresores del SNC, tales como alcohol, opiáceos, agentes anestésicos, narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes. Tramadol aumenta el riesgo para el SNC y depresión respiratoria en estos pacientes.

#### *Aumento de la presión intracraneana o traumatismo craneano*

Tramadol/paracetamol comprimidos debe ser usado con cautela en pacientes con presión intracraneana aumentada o lesión craneana. Los efectos depresores respiratorios de opiáceos incluyen retención del dióxido de carbono y elevación secundaria de la presión del líquido cerebro-espinal y puede estar marcadamente exagerado en estos pacientes. Además, los cambios en las pupilas (miosis) por Tramadol pueden oscurecer la existencia, extensión o curso de la patología intracraneal.

#### *Uso en pacientes ambulatorios*

Tramadol puede afectar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente riesgosas tales como el manejo de un automóvil o el manejo de maquinaria.

#### *Uso de inhibidores MAO e inhibidores de recaptación de serotonina*

Usar tramadol/paracetamol comprimidos con mucha cautela en pacientes que toman inhibidores de monoamina oxidasa. Los estudios en animales han demostrado alteraciones graves con la administración combinada de inhibidores MAO y tramadol.

El uso concomitante de tramadol e inhibidores MAO por aumentos de SSRI aumenta el riesgo de hechos adversos, incluso convulsiones y síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma). La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe retrasarse dos semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

### *Uso con alcohol*

Tramadol/paracetamol comprimidos no debe ser usado en forma concomitante con consumo alcohólico. El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. No se recomienda el uso de tramadol/paracetamol comprimidos en pacientes con enfermedad hepática

### *Uso con otros productos con contenido de paracetamol*

Debido al potencial de hepatotoxicidad con dosis altas, no debe usarse tramadol/paracetamol comprimidos en forma concomitante con otros productos que contienen paracetamol.

### *Discontinuación*

Se pueden presentar síntomas por discontinuación si tramadol/paracetamol comprimidos es discontinuado abruptamente. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, rigores, dolor, náuseas, temblores, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y en raras ocasiones, alucinaciones. La experiencia clínica sugiere que los síntomas por discontinuación pueden ser aliviados mediante reducción del fármaco en forma lenta.

### *Dependencia física y abuso*

Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física de tipo morfina. Se ha demostrado que tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que con anterioridad eran dependientes a otros opiáceos. La dependencia y abuso, incluyendo una conducta buscadora de droga y acciones ilícitas para obtener droga, no se limitan a aquellos pacientes con historia previa de dependencia de opiáceos. En pacientes con dependencia a opioides y con historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento debe ser solamente por un período corto y bajo supervisión médica.

### *Riesgo de sobredosis*

Las consecuencias potenciales serias de sobredosis con tramadol son depresión del SNC, depresión respiratoria y muerte. Al tratar una sobredosis, se debe prestar atención al mantenimiento de una ventilación adecuada conjuntamente con un tratamiento general de apoyo. Las serias consecuencias potenciales de la sobredosificación con paracetamol son: necrosis hepática (centro-lobular), conducente a insuficiencia hepática. Se debe recabar de inmediato ayuda de emergencia e iniciar

el tratamiento inmediato si se supone una sobredosis, aún cuando los síntomas no sean aparentes.

## **PRECAUCIONES**

### *Generales*

No se debe exceder la dosis recomendada de tramadol/paracetamol comprimidos.

No se debe co-administrar tramadol/paracetamol con productos que contengan paracetamol o tramadol.

### *Uso pediátrico*

No se ha estudiado la seguridad y efectividad de tramadol/paracetamol en la población pediátrica.

### *Uso geriátrico*

Por lo general la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa en pacientes que presenten alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca o con enfermedades concomitantes y terapia de drogas múltiples.

### *Abdomen agudo*

La administración de tramadol/paracetamol puede complicar la determinación clínica en pacientes con condiciones abdominales agudas.

### *Uso en enfermedad renal*

Tramadol/paracetamol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiente función renal. La experiencia con tramadol sugiere que la insuficiencia de la función resulta en una disminución de la excreción de tramadol y su metabolito activo, M1. En pacientes con eliminación de creatinina de menos de 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosis de tramadol/paracetamol no exceda los dos comprimidos cada 12 horas. No se recomienda tramadol/paracetamol comprimidos en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

### *Uso en la enfermedad hepática*

Tramadol/paracetamol comprimidos no ha sido estudiado en pacientes con función hepática afectada. El uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática no es recomendado.

## **Interacciones medicamentosas**

Los estudios in vitro indican que tramadol es improbable que inhiba el metabolismo mediado por CYP3A4 de otras drogas, cuando tramadol es administrado en forma concomitante, en dosis terapéuticas. Tramadol no parece inducir su propio metabolismo en humanos, ya que máximas concentraciones en plasma observadas después de múltiples dosis orales son más altas que las esperadas conforme a información basada en dosis única. Tramadol es un inductor suave de vías metabólicas de droga seleccionada, medido en animales.

#### *Uso con carbamazepina*

Los pacientes que toman carbamazepina pueden presentar un efecto analgésico significativamente reducido de tramadol debido a que carbamazepina aumenta el metabolismo de tramadol y, debido al riesgo de convulsiones asociado con tramadol, no se recomienda la administración concomitante de tramadol/paracetamol y carbamazepina.

*Uso con Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina).* Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

#### *Uso con quinidina*

Tramadol es metabolizado a M1 por CYP2D6. Quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima, de manera que la administración concomitante de quinidina y tramadol resulta en concentraciones aumentadas de tramadol y concentraciones reducidas de M1.

#### *Uso con inhibidores de CYP2D6*

Los estudios de interacción de droga in vitro en los microsomas indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina podrían resultar en cierta inhibición del metabolismo de tramadol.

#### *Uso con cimetidina*

La administración concomitante de tramadol/paracetamol comprimidos y cimetidina no ha sido estudiada.

#### *Uso con inhibidores MAO.*

Las interacciones con inhibidores MAO - debido a la interferencia con mecanismos de detoxificación - han sido informadas para algunas drogas de acción central.

#### *Uso con digoxina.*

El control de tramadol en estudios post-marketing han informados pocos informes sobre toxicidad por digoxina.

#### *Uso con compuestos tipo warfarina.*

El control de post-marketing de productos individuales tanto de tramadol como paracetamol ha revelado raras alteraciones del efecto warfarina, incluso aumentos de los tiempos de protrombina.

Si bien tales cambios han sido, por lo general, de limitado significado clínico para los productos individuales, se debe realizar la evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administran en forma concurrente tramadol/paracetamol comprimidos y compuestos de tipo warfarina.

## **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD**

No se han realizado estudios en animales de laboratorio sobre el producto combinado (tramadol y paracetamol) para la evaluación de la carcinogénesis, mutagénesis o insuficiencia de la fertilidad.

Se observó un incremento leve pero estadísticamente significativo de dos tumores murinos, pulmonar y hepático, en un estudio de carcinogenicidad en ratones, particularmente en ratones ancianos. Los ratones recibieron una dosis oral de hasta 30 mg/kg (90 mg/m<sup>2</sup>, ó 5 veces la dosis humana diaria máxima de tramadol de 185 mg/m<sup>2</sup>) durante aproximadamente dos años, si bien el estudio no fue hecho con la Máxima Dosis Tolerada. No se cree que este resultado sugiera un riesgo en humanos. No ocurrió tal resultado en un estudio de carcinogenicidad en ratas.

Tramadol no evidenció mutagenicidad en las siguientes determinaciones: test Ames microsomal de activación de Salmonella, determinación de célula mamaria CHO/HPRT, determinación de linfoma murino. El estudio de las pruebas realizadas indica que tramadol no representa un riesgo genotóxico para los humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad con tramadol a niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg (350 mg/m<sup>2</sup>) en ratas macho y 75 mg/kg (450 mg/m<sup>2</sup>) en ratas hembra. Estas dosis son 1,6 y 2,4 la máxima dosis humana diaria de tramadol de 185 mg/m<sup>2</sup>.

### **Embarazo**

#### **EFECTOS TERATOGENICOS:**

#### **EMBARAZO Categoría C**

No se observaron efectos teratogénicos relacionados con la droga en la progenie de ratas tratadas oralmente con tramadol y paracetamol. Se demostró que el producto combinado de tramadol/paracetamol es embriotóxico y fetotóxico en ratas en dosis tóxicas para las madres 50/434 mg/kg tramadol/paracetamol (300/2604 mg/m<sup>2</sup>, ó 1,6 veces la máxima dosis diaria humana de tramadol/paracetamol de 185/1591 mg/m<sup>2</sup>),

pero no fue teratogénica a este nivel de dosis. La toxicidad del embrión y la toxicidad fetal consistió de pesos fetales disminuidos y aumento de costillas supernumerarias.

#### **EFFECTOS NO-TERATOGENICOS.**

Tramadol sólo fue evaluado en estudios peri y post-natales en ratas. La progenie de hembras que recibieron niveles de dosis oral forzada de 50 mg/kg (300 mg/m<sup>2</sup> ó 1.6 veces la máxima dosis diaria de tramadol en humanos) o superiores presentaron reducción de peso, y la supervivencia de las crías estaba reducida tempranamente en lactancia a 80 mg/kg (480 mg/m<sup>2</sup>, ó 2,6 veces la máxima dosis diaria humana de tramadol).

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. tramadol/paracetamol comprimidos debe ser usado solamente durante el embarazo si los potenciales beneficios justifican el riesgo potencial para el feto. Las convulsiones neonatales, el síndrome por discontinuación en recién nacidos, muerte fetal y nacidos muertos han sido informados para tramadol HCl durante el post-marketing.

#### **Trabajo de parto y parto**

Tramadol/paracetamol no debe ser usado en mujeres embarazadas previo a o durante el parto a menos que los potenciales beneficios sobrepasen los riesgos. No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo. El uso crónico durante el embarazo puede conducir a dependencia física y síntomas postparto por retiro en el recién nacido. Se ha demostrado que tramadol atraviesa la placenta.

Se desconoce el efecto de tramadol/paracetamol comprimidos -si existe alguno- sobre el crecimiento, desarrollo y maduración funcional del niño.

#### **Lactancia**

No se recomienda tramadol/paracetamol como medicación preoperatoria obstétrica o analgesia post-parto en madres lactantes, por cuanto no se ha estudiado la seguridad en infantes y recién nacidos.

#### **Uso en Pediatría**

No está estudiado el uso de tramadol/paracetamol en la población pediátrica.

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

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se

debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol/paracetamol comprimidos, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

## REACCIONES ADVERSAS

La Tabla 2 informa la proporción de incidencia de los hechos adversos emergentes del tratamiento durante cinco días de uso de T en ensayos clínicos.

TABLA 2 - Incidencia de los efectos adversos emergentes por el tratamiento (>/= 2.0%).

	Tramadol- Paracetamol (n=142)
<b>Sistema Corporal</b>	%
<b>Sistema Gastrointestinal</b>	
Constipación	6
Diarrea	3
Náuseas	3
Sequedad bucal	2
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Somnolencia	6
Anorexia	3
Insomnio	2
<b>Sistema nervioso central y periféricos</b>	
Vértigo	3
Piel y apéndices	
Aumento de sudoración	4
Prurito	2
<b>Trastornos reproductivos, masculinos*</b>	

\* número de hombres = 62

Incidencia de por lo menos el 1%, relación causal, por lo menos posible o mayor: lo siguiente enumera reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de por lo menos el 1% en ensayos clínicos con tramadol/paracetamol comprimidos en dosis individual y dosis repetida.

- *Organismo en su totalidad:* astenia, fatiga, rubores.
- *Sistema nervioso central y periférico:* vértigo, cefalea, temblor, mareos, somnolencia.
- *Sistema gastrointestinal:* dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, náusea, vómitos.

- *Trastornos psiquiátricos:* anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, trastornos del sueño.
- *Piel y apéndices:* prurito, rash, aumento de sudoración

Hechos adversos seleccionados que ocurren en menos del 1%.

Lo siguiente enumera reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron con una incidencia menor al 1% en ensayos clínicos con tramadol/paracetamol.

- *Organismo en su totalidad:* dolor torácico, síncope, síndrome por discontinuación, escalofríos.
- *Trastornos cardiovasculares:* hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión.
- *Sistema nervioso central y periférico:* ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, migraña agravada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo, amnesia, síncope, trastornos del habla.
- *Sistema gastrointestinal:* disfagia, melena.
- *Trastornos de audición y vestibulares:* tinnitus Velocidad cardíaca y trastornos del ritmo - Arritmias, palpitaciones, taquicardia.
- *Sistema hepático y biliar:* alteraciones de la función hepática normal.
- *Trastornos metabólicos y nutricionales:* reducción ponderal, hipoglucemia.
- *Trastornos psiquiátricos:* amnesia, despersonalización, depresión, abuso de droga, inestabilidad emocional, alucinación, impotencia, paranoia, pensamientos anormales, alucinaciones, pesadillas, delirio, dependencia farmacológica.
- *Trastornos de los hematíes:* anemia.
- *Sistema respiratorio:* disnea.
- *Sistema urinario:* albuminuria, trastornos de la micción, oliguria, retención urinaria.
- *Trastornos de la visión:* visión borrosa, miosis, midriasis.
- *Exploraciones complementarias:* aumento de transaminasas.

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o paracetamol:

Tramadol

Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular.

La experiencia post-comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.

Casos raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Casos raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.

Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).

Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Pueden originarse: síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con clorhidrato de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

### Paracetamol

Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.

Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina.

En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina. En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves en la piel como dermatitis alérgica, erupción, prurito, urticaria, edema, Síndrome de Steve Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantémicas generalizada aguda.

## **ABUSO DE DROGA Y DEPENDENCIA**

Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física tipo morfina. La dependencia y abuso, incluso conducta de búsqueda de droga y acciones ilícitas para obtener la

misma no están limitadas a aquellos pacientes con una historia previa de dependencia de opiáceos. Tramadol está asociado con ansias y desarrollo de tolerancia. Los síntomas por discontinuación pueden ocurrir si la droga es discontinuada abruptamente.

Estos pueden incluir ansiedad, sudoración, insomnio, temblores, dolor, náuseas, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y en raras instancias, alucinaciones. La experiencia clínica sugiere que los síntomas por discontinuación pueden ser aliviados mediante la reinstitución de la terapia con opiáceos, seguido de una reducción gradual de la dosis de la medicación combinada con apoyo sintomático.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Tramadol/paracetamol es una asociación. La presentación clínica de la sobredosis puede incluir los signos y síntomas de toxicidad por tramadol, toxicidad por paracetamol, o ambas. Los síntomas iniciales de sobredosis por tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones. Los síntomas iniciales vistos durante las primeras 24 horas post-sobredosis de paracetamol son: anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis.

#### Tramadol

Las consecuencias serias de sobredosis son: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria. Se ha informado sobre casos fatales durante estudios post-marketing, asociado tanto con sobredosis intencional como no intencional de tramadol.

#### Paracetamol

Serías consecuencias potenciales de sobredosis con paracetamol son: necrosis centro-lobular hepática e insuficiencia hepática grave. También pueden ocurrir necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos de coagulación. Los síntomas tempranos después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática puede no ser aparente hasta las 48 a 72 horas post-ingestión. Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (normalmente detoxificado correctamente con glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

*Tratamiento de la sobredosis.*

Al tratar una sobredosis de tramadol/paracetamol, se debe prestar atención primaria a la mantención de una ventilación adecuada, conjuntamente con un tratamiento general de apoyo. Si bien naloxona podrá revertir algunos, pero no todos los síntomas causados por la sobredosis de tramadol, el riesgo de convulsiones también está aumentado con la administración de naloxona. En animales, las convulsiones después de la administración de dosis tóxicas de tramadol no podían ser suprimidas con barbitúricos o benzodiazepinas, pero fueron aumentadas con naloxona. La administración de naloxona no cambió la letalidad de una sobredosis en ratones. En base a experiencia con tramadol no se espera que la hemodiálisis sea de utilidad en un caso de sobredosis, por cuanto elimina menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

### *Tratamiento de emergencia*

Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.

- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible tras la sobredosis, para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con tramadol/paracetamol comprimidos.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deben ser sometidos a un lavado gástrico. Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la

sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales. El antídoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

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 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

## **PRESENTACIÓN**

Envases con 10, 20, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .././..

## **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

3 de junio de 2021

**DISPOSICIÓN N° 3610**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59464**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000163-20-8**

**Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

**Troquel**

PARACETAMOL 325 mg - TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

666013



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 03 DE JUNIO DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 3610**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59464**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

Nº de Legajo de la empresa: 6542

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LIXIDOL GESIC

Nombre Genérico (IFA/s): PARACETAMOL - TRAMADOL CLORHIDRATO

Concentración: 325 mg - 37,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

PARACETAMOL 325 mg - TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 114,5 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 48 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 24 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 42 mg NÚCLEO 1
TALCO 4,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,2 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,9 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,75 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 4,5 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 2,1 mg CUBIERTA 1
POVIDONA K 30 0,75 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 10, 20, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N02AX02

Acción terapéutica: Analgésico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tramadol/paracetamol comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso por un máximo de cinco días.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------------------------	-----------	----------------	----------------------	---------------------

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000163-20-8



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA