



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2015-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 26 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-31513618-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-31513618-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRAMACET / TRAMADOL - PARACETAMOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg - PARACETAMOL 325 mg; aprobada por Certificado N° 50.710.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRAMACET / TRAMADOL - PARACETAMOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg – PARACETAMOL 325 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-48290214-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.710, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos.

EX-2018-31513618-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.26 11:15:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, ou=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.26 11:15:34 -0300'

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



PROYECTO DE PROSPECTO

**TRAMACET®
TRAMADOL CLORHIDRATO
PARACETAMOL
Comprimidos**

Industria italiana

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato	37,500	mg
Paracetamol	325,000	mg
Celulosa en polvo		
Almidón pregelatinizado		
Glicolato de almidón sódico		
Almidón de maíz		
Estearato de magnesio		
Cera carnauba		
OPADRY YS-1-6382-G		

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico de acción central.

INDICACIONES Y USO

Adultos

TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y paracetamol) está indicado para el tratamiento del dolor de moderado a moderadamente intenso.

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

Specialist: CPB

MAF revisión: FCO
QC: BDM

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-31028183-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

IF-2018-482902-APN-DGA#ANMAT
página 42 de 289

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

En general, en pacientes de edad avanzada, la dosis debe seleccionarse con precaución comenzando generalmente en el extremo más bajo del rango de dosis, ya que presentan una mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardíaca, de enfermedad concomitante y de tratamiento con otros fármacos.

En los sujetos sanos de edad avanzada de 65 a 75 años de edad que recibieron tramadol, las concentraciones plasmáticas y las vidas medias de eliminación son similares a las observadas en sujetos sanos de menos de 65 años de edad. TRAMACET® debe administrarse con mayor precaución a pacientes mayores de 75 años, debido al mayor potencial de eventos adversos en esta población (ver "Advertencias y Precauciones" y "POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Población pediátrica (< 18 años de edad)

La seguridad y eficacia de TRAMACET® no se han estudiado en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el uso de TRAMACET® en pacientes menores de 18 años de edad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Tramadol

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

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

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

Además de la analgesia, la administración de tramadol puede producir un conjunto de síntomas (incluidos mareos, somnolencia, náuseas, constipación, sudoración y prurito) similar a aquella de los opioides. A diferencia de la morfina, el tramadol no ha demostrado causar liberación de histamina. A dosis terapéuticas, el tramadol no tiene efecto sobre la frecuencia cardíaca, la función del ventrículo izquierdo o el índice cardíaco. Se ha observado hipotensión ortostática.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

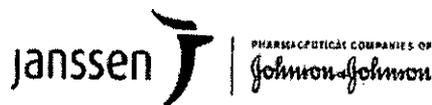
HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF 2018-482902-APN-DGA#ANMAT
Página 48 de 209

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Paracetamol

El paracetamol es un analgésico no salicilato, no opiáceo.

Combinación de tramadol/paracetamol

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

Farmacodinamia

Sistema nervioso central

El tramadol produce depresión respiratoria mediante la acción directa sobre los centros respiratorios del tronco encefálico. La depresión respiratoria comprende una reducción en la capacidad de respuesta de los centros del tronco encefálico a los aumentos en la tensión de CO₂ y a la estimulación eléctrica.

El tramadol produce depresión del reflejo tusígeno mediante el efecto directo sobre el centro tusígeno en la médula. Pueden producirse efectos antitusígenos con dosis más bajas que las que se requieren generalmente para la analgesia.

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

Tracto gastrointestinal y otro músculo liso

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

Sistema endócrino

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

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

IF-2018-482802-APN-DGA#ANMAT

page 44 of 28

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Sistema inmunitario

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

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado de 4 vías, con control de placebo y control positivo, de dosis múltiples de evaluación de ECG en sujetos sanos (N=62), se evaluaron los siguientes tratamientos con tramadol: A) 100 mg cada 6 horas los días 1-3 (400 mg/día), con una dosis única de 100 mg el día 4 y B) 150 mg cada 6 horas (600 mg/día) los días 1-3, con una dosis única de 150 mg el día 4. La dosis máxima de TRAMACET® es de 8 comprimidos por día o 300 mg de tramadol/día. En ambos grupos de tratamiento, la diferencia máxima respecto de placebo en el cambio medio respecto del intervalo QTcF basal se produjo en el momento de medición de 8 horas: 5,5 ms (IC del 90% 3,2, 7,8) en el grupo de tratamiento de 400 mg/día y 6,5 ms (IC del 90% 4,1, 8,8) en el grupo de tratamiento de 600 mg/día. Ambos grupos de tratamiento se encontraron dentro del umbral de 10 ms para la prolongación del intervalo QT (ver "Advertencias y Precauciones: Sistema cardiovascular"; "Reacciones Adversas, Reportes posteriores a la comercialización con tramadol"; "Interacciones Medicamentosas: Fármacos que prolongan el intervalo QTc"; "Posología y Modo de Administración: Dosis recomendada y ajuste de dosis"; "Sobredosificación").

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

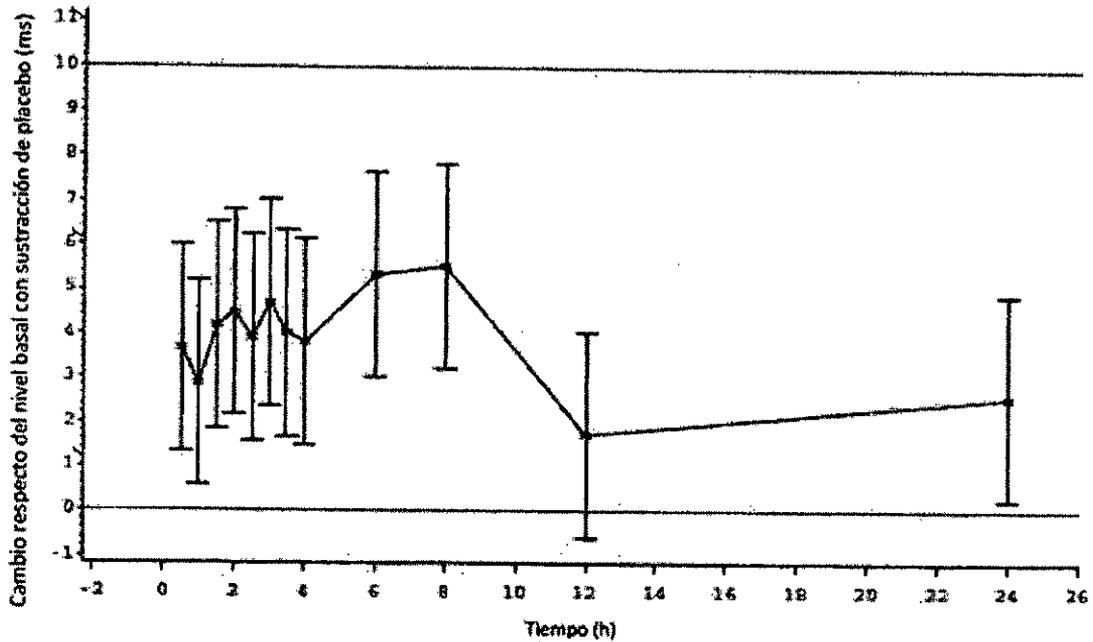
IF 2018-48200239-APN-DEM#ANMAT

Producto: TRAMACET®
 Nro de registro: 50.710

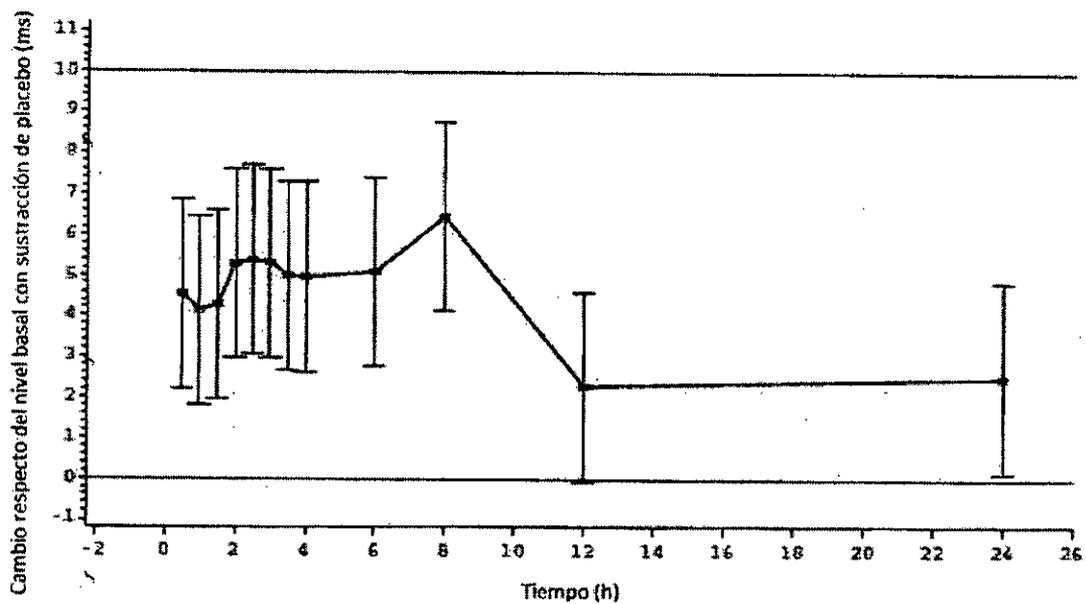


Diferencias medias de mínimos cuadrados en QTcF ($\Delta\Delta QTcF$) (intervalos de confianza del 90%) entre los tratamientos con HCl de tramadol y placebo (Estudio TRAMPAT1003: Grupo de análisis farmacodinámico)

T400



T600



Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA
 IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-482002-APN-DGA#ANMAT
 página 46 de 289

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



HCl = clorhidrato

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

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

Concentración - Relaciones de eficacia

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

Concentración - Relación de reacciones adversas

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

Farmacocinética

Tramadol

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

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

Parámetro ^a	(+) - Tramadol	(-) - Tramadol	(+) - M1	(-) - M1	paracetamol
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
$t_{m\acute{a}x}$ (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)
$t_{1/2}$ (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

^a Para el paracetamol, la $C_{m\acute{a}x}$ se midió como μ g/ml.

Un estudio farmacocinético con dosis únicas de TRAMACET® en voluntarios no mostró interacciones medicamentosas entre el tramadol y el paracetamol. Sin embargo, con la administración de dosis múltiples orales hasta alcanzar el estado estacionario, la biodisponibilidad

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
QC: DIRECTORIA DE FARMACIA
IF-2018-31828-89-APN-DEGICA
APODERADA

IF-2018-4828028-89-APN-DEGICA
página 4 de 28

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



del tramadol y el metabolito M1 fue menor para los comprimidos combinados en comparación con tramadol administrado solo. La disminución en el AUC fue del 14% para (+)- tramadol, del 10,4% para (-)- tramadol, del 11,9% para (+)-M1 y del 24,2% para (-)-M1. No es clara la causa de esta biodisponibilidad reducida. Después de la administración de dosis única o múltiple de TRAMACET®, no se observó ningún cambio significativo de la farmacocinética del paracetamol en comparación con la administración de paracetamol solo.

Absorción

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tramadol de los comprimidos de TRAMACET®. El clorhidrato de tramadol tiene una biodisponibilidad absoluta media de aproximadamente el 75% después de la administración de una dosis oral única de 100 mg de comprimidos de HCl de tramadol. La concentración plasmática máxima media de tramadol racémico y M1 luego de la administración de dos comprimidos de TRAMACET® se produce aproximadamente después de dos y tres horas, respectivamente, luego de la dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas del paracetamol ocurren dentro de la hora, y no se ven afectadas por la administración concomitante con tramadol. La absorción oral del paracetamol después de la administración del TRAMACET® se produce principalmente en el intestino delgado.

Efectos de los alimentos

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

Distribución

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

El paracetamol parece distribuirse ampliamente en la mayoría de los tejidos corporales, con excepción de las grasas. Su volumen de distribución aparente es de alrededor de 0,9 l/kg. Una parte relativamente pequeña (~20%) del paracetamol se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

AFODERANA
IF-2018-31828185-AN-DGA#ANMAT

IF-2018-482902-AN-DGA#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Los pacientes que son CYP2D6 metabolizadores ultrarrápidos convierten el tramadol en su metabolito activo (M1) más rápida y completamente que otros pacientes. Por el contrario, algunos pacientes son CYP2D6 metabolizadores pobres del tramadol u otros fármacos (por ej., debrisoquina, dextrometorfano y antidepresivos tricíclicos) (ver "Poblaciones y condiciones especiales: Raza").

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

Paracetamol

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

- conjugación con glucurónido;
- conjugación con sulfato; y
- oxidación por la vía enzimática del citocromo oxidasa de función mixta, dependiente de P450, para formar un metabolito intermedio reactivo, que se conjuga con glutatión y se metaboliza posteriormente para formar cisteína y conjugados de ácido mercaptúrico. La principal isoenzima del citocromo P450 involucrada parece ser CYP2E1, con CYP1A2 y CYP3A4 como vías adicionales.

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

Eliminación

El tramadol se elimina principalmente mediante metabolismo por el hígado y los metabolitos se eliminan principalmente por los riñones. Las vidas medias de eliminación plasmática de tramadol y M1 racémicos son de aproximadamente 5-6 y 7 horas, respectivamente, luego de la administración de TRAMACET®. La vida media de eliminación plasmática aparente de tramadol racémico aumentó hasta 7-9 horas con la dosificación múltiple de TRAMACET®.

La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es un poco más corta en los niños y algo más prolongada en los neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina del cuerpo principalmente mediante la formación de conjugados de glucurónido y sulfato en

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2018-31828185-BEN-ADA
#ANMAT

IF-2018-482902-#ANMAT-DE-38
Página 49 de 239

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



un modo dependiente de la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin alteraciones en la orina.

Poblaciones y condiciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

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

Raza

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

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

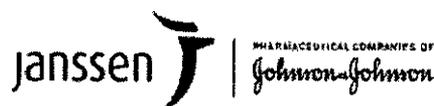
AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA

IF-2018-31828-185-AR-DR
#ANMAT

IF-2018-482902-185-AR-DR
#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRAMACET® sólo debe utilizarse en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son efectivas o no son toleradas (por ejemplo, analgésicos no opioides).

TRAMACET® debe tragarse entero. Si los comprimidos de TRAMACET® se cortan, rompen, trituran, mastican o disuelven, podrían producirse eventos adversos peligrosos, incluida la muerte (ver “Advertencias y Precauciones”).

Para dolor agudo, se recomienda que TRAMACET® sea usado por un máximo de 7 días a la mínima dosis que provea un alivio del dolor adecuado.

Todas las dosis de opioides llevan un riesgo inherente de eventos adversos fatales o no fatales. Este riesgo aumenta con dosis mayores. Para el manejo de dolor crónico no cancerígeno, no paliativo, se recomienda que no se exceda de una dosis diaria máxima de TRAMACET® de 300 mg (equivalentes a 50 miligramos de morfina). En cada paciente se debe evaluar el riesgo de uso de TRAMACET® previo a su prescripción, ya que la probabilidad de experimentar eventos adversos graves puede depender del tipo de opioide, duración del tratamiento, nivel de dolor así como el nivel de tolerancia propio de cada paciente. Además, el nivel de dolor debe establecerse rutinariamente para confirmar la dosis más apropiada y la necesidad de seguir usando TRAMACET® (ver “Dosis recomendada y ajustes de dosis”).

Consideraciones posológicas

Los comprimidos de TRAMACET® (tramadol clorhidrato y paracetamol) solo deben utilizarse durante el período posoperatorio en pacientes que pueden tomar medicamentos orales (ver “Advertencias y Precauciones: Consideraciones perioperatorias”).

TRAMACET® no está indicado para administración rectal.

No deben administrarse concomitantemente comprimidos de TRAMACET® con otros productos que contengan paracetamol o tramadol.

TRAMACET® puede administrarse con o sin comidas.

No debe superarse la dosis máxima recomendada de TRAMACET®.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-31828188-APROVEDIA#ANMAT

IF-2018-48280-Regina N. de R.
página 50 de 285

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Tramadol se convierte en el metabolito activo M1 por CYP2D6, y por lo tanto su seguridad y eficacia se controla por la actividad de CYP2D6, la cual posee un alto grado de variabilidad en humanos (ver "Propiedades Farmacológicas: Poblaciones y condiciones especiales: Raza"). Los niveles de la actividad de CYP2D6 se han asociado con resultados a partir de la administración de tramadol que varían desde una ausencia de efecto hasta respuestas con el potencial de consecuencias médicas serias (ver "Advertencias y Precauciones: Sistema respiratorio" e "Interacciones Medicamentosas").

Dosis recomendada y ajustes de dosis

Adultos

La dosis recomendada de TRAMACET® para el tratamiento del dolor es de 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según se requiera para aliviar el dolor, hasta un máximo de 8 comprimidos por día.

Pacientes con insuficiencia hepática

TRAMACET® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "Contraindicaciones").

Pacientes con insuficiencia renal

TRAMACET® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "Contraindicaciones").

Ajuste de la dosis

El ajuste de la dosis es la clave del éxito en el tratamiento con analgésicos opioides. La correcta optimización de las dosis aumentadas hasta lograr el alivio del dolor del individuo debe estar orientada hacia la administración de la dosis más baja con la que se logrará el objetivo general de tratamiento, que consiste en el alivio satisfactorio del dolor con efectos secundarios aceptables.

Los ajustes de la dosis deben basarse en la respuesta clínica del paciente.

Uso en pacientes de edad avanzada

Se produjo depresión respiratoria en pacientes de edad avanzada luego de la administración de dosis iniciales altas de opioides a pacientes que no eran tolerantes a los opioides o cuando se administraron opioides de manera concomitante con otros agentes que pueden producir depresión respiratoria. TRAMACET® debe iniciarse con una dosis baja y ajustarse lentamente hasta producir efecto (ver "Advertencias y Precauciones" y "Propiedades Farmacológicas").

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de TRAMACET® no se han estudiado en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el uso TRAMACET® en pacientes menores de 18 años.

Uso con medicamentos no opioides

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

IF-2018-48200-APN-DGA#ANMAT

page 52 of 28

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Si se administra un analgésico no opioide, podrá continuarse. Si se suspende la administración del no opioide, debe considerarse aumentar la dosis del opioide para compensar la del analgésico no opioide. TRAMACET® puede utilizarse concomitantemente de manera segura con dosis habituales de otros analgésicos no opioides.

Manejo de pacientes que requieren medicación de rescate

Si TRAMACET® se utiliza como medicación de rescate en combinación con comprimidos de tramadol de liberación prolongada, la dosis diaria total de tramadol no debe exceder los 300 mg (8 comprimidos). No deben utilizarse productos con fentanilo como medicación de rescate en pacientes que toman TRAMACET®.

Ajuste o reducción de la dosis

La administración crónica de opioides, incluido TRAMACET®, tiende a producir dependencia física con o sin dependencia psicológica. Pueden aparecer síntomas de abstinencia luego de la suspensión abrupta del tratamiento. Estos síntomas pueden incluir: dolores corporales, diarrea, erizamiento de la piel, pérdida del apetito, náuseas, nerviosismo o agitación, secreción nasal, estornudos, temblores o escalofríos, calambres estomacales, taquicardia, problemas para dormir, aumento inusual de la sudoración, palpitaciones, fiebre inexplicable, debilidad y bostezos.

Después del alivio exitoso del dolor moderado a severo, se deberían realizar intentos periódicos para reducir la dosis del opioide. Dosis menores o discontinuación completa pueden ser factibles debido a un cambio en la condición o estado mental del paciente. Los pacientes en terapias prolongadas deberían retirar gradualmente la droga si ya no se requiere para el control del dolor. En pacientes que son tratados apropiadamente con analgésicos opioides y que se someten a un retiro gradual de la droga, estos síntomas son usualmente leves (ver "Advertencias y Precauciones"). La disminución gradual debe llevarse a cabo bajo supervisión médica.

Los pacientes deben ser informados de que reducir y/o discontinuar los opioides disminuye su tolerancia a estas drogas. Si se necesita reiniciar el tratamiento, el paciente debe iniciar con la menor dosis e ir ajustando hacia mayores dosis para evitar la sobredosis.

Eliminación

TRAMACET® debe guardarse en un lugar seguro, fuera de la vista y el alcance de los niños, antes, durante y después del uso. TRAMACET® no debe utilizarse en frente de los niños, ya que podrían imitar estas acciones.

TRAMACET® nunca debe eliminarse con los residuos domésticos. Se recomienda la eliminación mediante un programa de reciclaje farmacéutico. TRAMACET® sin utilizar o vencido debe eliminarse adecuadamente en cuanto ya no se necesite más para evitar la exposición accidental de otros, como niños o mascotas. Si se requiere el almacenamiento temporario antes de la eliminación, puede obtenerse en una farmacia un envase con precinto de seguridad a prueba de niños, como un contenedor para residuos con peligro biológico o una caja para medicamentos con cierre.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Fam. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTOR TÉCNICA

IF-2018-31828185-APN-BGDA-ANMAT

IF-2018-48200785-APN-BGDA-ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una o más dosis, debe tomar la cantidad habitual de la siguiente dosis en el siguiente horario programado.

CONTRAINDICACIONES

TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y paracetamol) comprimidos está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes hipersensibles a los principios activos tramadol y paracetamol u otros analgésicos opioides o cualquiera de los ingredientes de la formulación. Para conocer la lista completa, consulte la sección "Composición Cualitativa y Cuantitativa" de este prospecto.
- Pacientes con obstrucción mecánica presunta o conocida del tracto gastrointestinal (por ejemplo, obstrucción intestinal o estenosis), o cualquier otra enfermedad o afección que afecte el tránsito intestinal (por ejemplo, ileo de cualquier tipo).
- Pacientes con sospecha de abdomen quirúrgico (por ejemplo: pancreatitis o apendicitis aguda).
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min y/o Clase C de Child-Pugh).
- Pacientes con dolor leve que puede controlarse con otros analgésicos.
- Pacientes con asma bronquial aguda o grave, obstrucción crónica de las vías aéreas, o estado asmático.
- Pacientes con depresión respiratoria aguda, niveles elevados de dióxido de carbono en sangre y cor pulmonale.
- Pacientes con alcoholismo agudo, delirium tremens y trastornos convulsivos.
- Pacientes con depresión grave del SNC, aumento de la presión cerebroespinal o intracraneal y lesiones en la cabeza.
- Pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (o dentro de los 14 días posteriores al retiro de dicho tratamiento).
- Mujeres que estén amamantando, embarazadas o durante el trabajo de parto y parto.
- Cualquier situación en la que estén contraindicados los opioides, incluyendo intoxicación

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN-Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUE PING TSANG

IF-2018-01828189-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

IF-2018-48290-APN-DGA#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



aguda con cualquiera de los siguientes: alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas. TRAMACET® podría empeorar la depresión respiratoria y del sistema nervioso central en estos pacientes.

- Pacientes pediátricos menores de 18 años de edad que hayan sido sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

Advertencias y Precauciones

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES SERIAS

Limitaciones de uso

Debido a los riesgos de adicción, abuso, y uso indebido con opioides, incluso a dosis recomendadas, y debido al riesgo de sobredosis y muerte con formulaciones de opioides de liberación inmediata, TRAMACET® (comprimidos de clorhidrato de tramadol y paracetamol) sólo debe utilizarse en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas (por ejemplo, analgésicos no opioides) son inefectivas, no son toleradas o, de lo contrario, serían inadecuadas para proporcionar un control apropiado del dolor (ver "Posología y Modo de Administración").

Adicción, abuso y uso indebido

TRAMACET® presenta un riesgo de adicción, abuso y uso indebido de opioides, lo que puede llevar a sobredosis y muerte. El riesgo de cada paciente debe evaluarse antes de prescribir TRAMACET®, y todos los pacientes deberían ser monitoreados con regularidad para detectar el desarrollo de estas conductas o afecciones (ver "Advertencias y Precauciones"). TRAMACET® debe almacenarse de manera segura para evitar el robo o uso indebido.

Depresión respiratoria potencialmente mortal: Sobredosis

Depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal podría ocurrir con el uso de TRAMACET®. Infantes expuestos *in útero* o a través de lactancia están en riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal al momento del parto o durante la lactancia. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la presencia de depresión respiratoria, especialmente durante el inicio del tratamiento con TRAMACET® o luego de los aumentos de dosis.

TRAMACET® debe tragarse entero. Si los comprimidos de TRAMACET® se cortan, rompen, trituran, mastican o disuelven, podrían producirse eventos adversos serios, incluyendo la muerte (ver "Advertencias y Precauciones"). Además, instruir a los pacientes sobre los peligros relacionados a tomar opioides, incluyendo una sobredosis

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR GENERAL
IF-2018-31828185-APROBADA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-48280185-APROBADA TÉCNICA
Página 15 de 28 #ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



mortal.

Exposición accidental

La ingesta accidental de tan solo una dosis de TRAMACET®, especialmente en los niños, puede resultar en una sobredosis mortal de tramadol y paracetamol (ver “Posología y Modo de Administración: Eliminación” para instrucciones de una correcta eliminación).

Síndrome de abstinencia neonatal de opioides

El uso materno prolongado de TRAMACET® durante el embarazo puede resultar en síndrome de abstinencia neonatal a opioides, que podría ser potencialmente mortal (ver “Advertencias y Precauciones”).

Interacción con alcohol

Debería evitarse la ingesta simultánea de alcohol y TRAMACET®, ya que podría resultar en efectos aditivos peligrosos, causando lesiones serias o muerte (ver “Advertencias y Precauciones” e “Interacciones Medicamentosas”).

Hepatotoxicidad

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

Riesgos del uso concomitante con benzodiazepinas u otros depresores del SNC

El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo al alcohol, puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma, y muerte (ver “Advertencias y Precauciones: Sistema neurológico” e “Interacciones Medicamentosas”).

- Reservar el uso de prescripción concomitante de TRAMACET® y benzodiazepinas u otros depresores del SNC para aquellos pacientes que las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.
- Limitar la dosificación y duración al mínimo nivel requerido.
- Realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

General

Se debe indicar a los pacientes que no entreguen los comprimidos de TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y el paracetamol) a ninguna persona aparte del paciente para quien fueron prescritos, ya que su uso inapropiado podría tener consecuencias médicas graves, incluyendo la muerte. TRAMACET® debe almacenarse de manera segura para evitar el robo o uso indebido.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICO

IF-2018-34828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48290-APN-DGA#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



TRAMACET® sólo debe ser prescrito por personas con conocimiento en la administración de opioides potentes, en el tratamiento de pacientes que reciben opioides potentes para el tratamiento del dolor, y en la detección y el tratamiento de la depresión respiratoria, incluyendo el uso de antagonistas de opioides.

Se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol mientras reciben TRAMACET®, ya que podría aumentar las probabilidades de experimentar eventos adversos serios, incluyendo la muerte.

Puede producirse hiperalgesia que no responde a aumentos de la dosis de opioides, particularmente a dosis altas. Podría requerirse una reducción de la dosis de tramadol y paracetamol o un cambio del opioide.

Riesgo de convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones en pacientes que recibieron tramadol dentro del rango de dosis recomendado. Los reportes espontáneos posteriores a la comercialización indican que el riesgo de convulsiones aumenta con dosis de tramadol superiores al rango recomendado (ver "Sistema neurológico" e "Interacciones Medicamentosas: Interacciones fármaco-fármaco"). El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman:

- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (antidepresivos ISRS o anorexigénicos) o inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN);
- antidepresivos tricíclicos (TCA) (por ej.: imipramina y amitriptilina) y otros compuestos tricíclicos (por ej.: ciclobenzaprina, prometazina, etc.); u
- opioides.

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

- inhibidores de la MAO (ver "Contraindicaciones");
- neurolépticos; u
- otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

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

Reacciones anafilactoides

Se han reportado reacciones anafilactoides serias y raramente mortales en pacientes que recibieron terapia con tramadol. Cuando estas reacciones raras ocurren, generalmente se producen luego de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a la codeína y otros opioides pueden tener mayor riesgo y, por lo tanto, no deben recibir TRAMACET® (ver "Contraindicaciones").

Specialist: CPB

MAF revisión: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-482908-APN-DGA#ANMAT
página 57 de 289

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Se han reportado casos posteriores a la comercialización de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de paracetamol. Los signos clínicos incluyeron inflamación de la cara, boca y garganta, distrés respiratorio, urticaria, erupción cutánea, prurito y vómitos. Se han reportado casos infrecuentes de anafilaxia potencialmentemortal que requirieron atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes que suspendan inmediatamente TRAMACET® y busquen cuidado médico si experimentan estos síntomas. No prescribir TRAMACET® a pacientes alérgicos al paracetamol.

Abuso y uso indebido

Al igual que todos los opioides, TRAMACET® es una droga de potencial abuso y uso indebido, que puede llevar a producir sobredosis y muerte. Por lo tanto, TRAMACET® debe prescribirse y manipularse con precaución.

Se debe evaluar a los pacientes para detectar riesgos clínicos de abuso o adicción a opioides, previamente a prescribirles opioides. Todos los pacientes que reciban opioides deben someterse a monitoreos de rutina para detectar signos de uso indebido y abuso.

Los opioides, tales como TRAMACET®, deben utilizarse con particular precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo y abuso de fármacos ilícitos/de venta bajo receta. Sin embargo, las preocupaciones por el abuso, la adicción y el desvío no deben impedir el correcto tratamiento del dolor.

TRAMACET® está destinado para uso oral únicamente. Los comprimidos deben tragarse enteros y no masticarse ni triturarse. Es de esperar que el abuso de formas farmacéuticas orales de lugar a eventos adversos serios, incluyendo la muerte.

Dependencia/tolerancia

Al igual que con otros opioides, pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física con la administración repetida de TRAMACET® y existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica.

La dependencia física y la tolerancia reflejan la neuroadaptación de los receptores opioides a la exposición crónica a un opioide, y son conceptos separados y diferentes del abuso y la adicción. La tolerancia, así como la dependencia física, pueden desarrollarse con la administración repetida de opioides, y no son en sí mismas evidencia de un trastorno adictivo o de abuso.

En los pacientes que reciben terapia prolongada, se debe reducir la dosis de fármaco de manera gradual en caso de que ya no se requiera para el control del dolor. Pueden aparecer síntomas de abstinencia luego de la suspensión abrupta del tratamiento o con la administración de un antagonista de opioides. Algunos de los síntomas que pueden estar asociados con el retiro abrupto de un analgésico opioide incluyen: dolores corporales, diarrea, erizamiento de la piel, pérdida del apetito, náuseas, nerviosismo o agitación, ansiedad, secreción nasal, estornudos, temblores o escalofríos, calambres estomacales, taquicardia, problemas para dormir, aumento inusual de la sudoración, palpitaciones, fiebre inexplicable, debilidad y bostezos (ver "Reacciones Adversas" y "Posología y Modo de Administración: Ajuste o reducción de la dosis").

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
AF-2018-31828185-AF-OPEN-100-ANMAT

IF-2018-482908-17-0-18-ANMAT
página 58 de 189

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Se observó un aumento ligero, pero estadísticamente significativo, en dos tumores murinos comunes, pulmonar y hepático, en un estudio de carcinogenicidad en ratones, particularmente en ratones de edad avanzada. Los ratones recibieron dosis orales de hasta 30 mg/kg (90 mg/m² o 0,5 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos de 185 mg/m²) por aproximadamente dos años, aunque el estudio no se efectuó con la dosis máxima tolerada. Este hallazgo no es considerado que sugiera un riesgo en humanos. No se produjo tal hallazgo en un estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas (dosificación oral de hasta 30 mg/kg, 180 mg/m², o 1 vez la dosis máxima diaria de tramadol en humanos).

El tramadol no fue mutagénico en los siguientes ensayos: prueba de Ames de activación microsómica de *Salmonella*, ensayo de células mamíferas CHO/HPRT, ensayo en linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), pruebas de mutación letal dominante en ratones, prueba de aberración cromosómica en hámsters chinos y pruebas de micronúcleo de médula ósea en ratones y hámsters chinos. Se obtuvieron resultados débilmente mutagénicos en presencia de activación metabólica en el ensayo de linfoma de ratón y prueba de micronúcleo en ratas. En general, el peso de la evidencia de estas pruebas indica que el tramadol no implica un riesgo genotóxico para los humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad para el tramadol con niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg (350 mg/m²) en ratas machos y 75 mg/kg (450 mg/m²) en ratas hembras. Estas dosis son 1,6 y 2,4 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos de 185 mg/m².

No se observaron efectos teratogénicos relacionados con el fármaco en la progenie de ratas tratada por vía oral con tramadol y paracetamol. Se mostró que el producto combinado de tramadol/paracetamol es embriotóxico y fetotóxico en ratas con una dosis tóxica para la madre, 50/434 mg/kg de tramadol/paracetamol, (300/2604 mg/m² o 1,6 veces la dosis máxima diaria en humanos de tramadol/paracetamol de 185/1591 mg/m²), pero no fue teratogénica con este nivel de dosis. La toxicidad para el embrión y el feto consistió en una disminución del peso fetal y un aumento de costillas supernumerarias.

Se evaluó el tramadol solo en estudios peri- y post-natales en ratas. La progenie de las ratas que recibieron niveles de dosis orales (alimentación por sonda) de 50 mg/kg (300 mg/m² o 1,6 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos) o superiores presentaron disminuciones en el peso, y la supervivencia de las crías disminuyó en una etapa temprana de la lactancia con dosis de 80 mg/kg (480 mg/m² o 2,6 veces la dosis máxima diaria de tramadol en humanos).

Sistema cardiovascular

La administración de tramadol y paracetamol puede producir hipotensión grave en pacientes cuya capacidad para mantener una presión arterial adecuada se ve comprometida por la reducción en el

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING-TSANG
IF-2018-31828185-APN-DIA#ANMAT
OUD DIRETORATE UNICA
APODERADA

IF-2018-48280185-APN-DIA#ANMAT
Página 18 de 38

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



volumen sanguíneo, o la administración simultánea de fármacos tales como fenotiazinas y otros tranquilizantes, sedantes/hipnóticos, antidepresivos tricíclicos o anestésicos generales. Se debe monitorear a estos pacientes para detectar signos de hipotensión luego de iniciar o ajustar la dosis de TRAMACET®.

Debe evitarse el uso de TRAMACET® en pacientes con shock circulatorio, ya que podría causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial.

Prolongación del intervalo QTc

Se evaluó el efecto del tramadol sobre el intervalo QT/QTc en un estudio dedicado aleatorizado, doble ciego, cruzado de 4 vías, controlado con placebo y control positivo, de dosis múltiples de ECG en sujetos sanos (N=62). El estudio involucró la administración de tramadol a una dosis supratérmica de 100 mg cada 6 horas los días 1-3 (400 mg/día), con una dosis única de 100 mg en el día 4, o 150 mg cada 6 horas (600 mg/día) los días 1-3, con una dosis única de 150 mg en el día 4. El cambio medio máximo respecto del nivel basal ajustado para el placebo en el intervalo QT_{CF} fue de 5,5 ms (IC del 90% 3,2, 7,8) en el grupo de tratamiento con 400 mg/día y de 6,5 ms (IC del 90% 4,1, 8,8) en el grupo de tratamiento con 600 mg/día, ambos ocurriendo en el momento de medición de 8 horas. Ambos grupos de tratamiento se encontraron dentro del umbral de 10 ms para la prolongación del intervalo QT (ver "Propiedades Farmacológicas: Electrofisiología cardíaca"). La experiencia posterior a la comercialización con el uso de productos que contienen tramadol incluyó reportes poco frecuentes de prolongación del intervalo QT, reportados con sobredosis (ver "Reacciones Adversas: Reportes posteriores a la comercialización con tramadol; "Interacciones Medicamentosas: Fármacos que prolongan el intervalo QTc"; "Sobredosificación").

Se sospecha que muchas drogas que producen la prolongación del intervalo QTc aumentan el riesgo de torsades de pointes. La torsade de pointes es una taquiarritmia ventricular polimórfica. Generalmente, el riesgo de torsade de pointes aumenta con la magnitud de la prolongación del intervalo QTc producido por el fármaco. El torsade de pointes puede ser asintomático o puede manifestarse en el paciente en forma de mareos, palpitaciones, síncope o convulsiones. Si se mantiene, la torsade de pointes puede progresar a fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca.

Debe tenerse especial cuidado al administrar TRAMACET® a pacientes que se sospecha que tienen mayor riesgo de experimentar torsades de pointes durante el tratamiento con un fármaco que prolongue el intervalo QTc.

Los factores de riesgo de torsades de pointes en la población general incluyen, pero no están limitados a, los siguientes:

- género femenino;
- tener 65 años de edad o más;
- prolongación basal del intervalo QT/QTc;
- presencia de variantes genéticas patológicas que afectan los canales iónicos cardíacos o las proteínas regulatorias, especialmente síndromes congénitos de intervalo QT prolongado;
- antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca a <50 años;

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48240-Regime-18-4-38
Página 6 de 28

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



- enfermedad cardíaca (por ejemplo, infarto o isquemia de miocardio, falla cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, cardiomiopatía, enfermedad del sistema de conducción);
- antecedentes de arritmias (especialmente arritmias ventriculares, fibrilación auricular o reciente conversión desde fibrilación auricular);
- alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia);
- bradicardia (<50 latidos por minuto);
- eventos neurológicos agudos (por ejemplo, hemorragia intracraneal o subaracnoidea, accidente cerebrovascular (ACV), trauma intracraneal);
- déficits nutricionales (por ejemplo, trastornos alimenticios, dietas extremas);
- diabetes mellitus;
- neuropatía autonómica.

Cuando prescriben fármacos que prolongan el intervalo QTc, los profesionales de la salud deben asesorar a sus pacientes en relación con la naturaleza y las implicaciones de los cambios en el ECG, enfermedades subyacentes y trastornos que se considera que representan factores de riesgo, interacciones fármaco-fármaco demostradas y previstas, síntomas que sugieren arritmia, estrategias de gestión de riesgos y otra información relevante para el uso del fármaco.

Uso en adicción de fármacos y alcohol

TRAMACET® es un opioide sin usos aprobados para el tratamiento de trastornos adictivos. Su uso adecuado en individuos con dependencia de fármacos o alcohol, ya sea activa o en remisión, es para el tratamiento del dolor que requiere analgesia con opioides. Los pacientes con antecedente de adicción a drogas o alcohol pueden estar en un mayor riesgo de presentar adicción a TRAMACET® a menos que se utilice con extrema precaución y conciencia.

Sistema endocrino y metabolismo

Insuficiencia suprarrenal

Se informaron casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, generalmente después de más de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas y signos no específicos, como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y baja presión arterial. Si se sospecha la presencia insuficiencia suprarrenal, confirmar el diagnóstico con pruebas de diagnóstico a la mayor brevedad posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, tratar con dosis de corticosteroides de reemplazo fisiológico. Retirar al paciente del opioide a fin de permitir la recuperación de la función suprarrenal y continuar el tratamiento con corticosteroides hasta recuperar dicha función. Pueden probarse otros opioides, ya que en algunos casos se informó el uso de un opioide diferente sin observarse recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opioide en particular que esté más probablemente asociado con insuficiencia suprarrenal.

Hiponatremia

Se han reportado muy raramente casos de hiponatremia con el uso de tramadol, generalmente en pacientes con factores de riesgo predisponentes, tales como pacientes de edad avanzada y/o pacientes que toman medicamentos concomitantes que pueden producir hiponatremia (por ejemplo, antidepresivos, benzodiacepinas, diuréticos). En algunos reportes, la hiponatremia pareció ser el

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIR. APN-DERM#ANMAT
IF-2018-31828-APN-DERM#ANMAT
APODERADA

IF-2018-31828-APN-DERM#ANMAT
Página 20 de 38

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y se resolvió con la discontinuación de TRAMACET® y tratamiento adecuado (por ejemplo, restricción de fluidos). Durante el tratamiento con TRAMACET® se recomienda el monitoreo por signos y síntomas de hiponatremia en pacientes con factores de riesgos predisponentes.

Efectos gastrointestinales

Se demostró que el tramadol y otros opioides tipo-morfina disminuyen la motilidad intestinal. El tramadol y el paracetamol podrían complicar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con afecciones abdominales agudas (ver "Contraindicaciones").

Síndrome de abstinencia neonatal de opioides

El uso materno prolongado de opioides durante el embarazo podría dar lugar a signos de abstinencia en el neonato. El síndrome de abstinencia neonatal de opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia de opioides en adultos, puede ser potencialmente mortal.

El síndrome de abstinencia neonatal de opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y alteraciones en los patrones de sueño, llanto agudo, temblores, vómitos, diarrea e imposibilidad para aumentar de peso. La aparición, duración y gravedad del síndrome de abstinencia neonatal de opioides varían en función del opioide específico utilizado, la duración del uso, el momento y la cantidad del último uso por parte de la madre, y la tasa de eliminación del fármaco por parte del neonato.

El uso de TRAMACET® está contraindicado en mujeres embarazadas (ver "Contraindicaciones").

Sistema neurológico

Síndrome serotoninérgico: TRAMACET® podría causar una afección rara pero potencialmente mortal como resultado de la administración concomitante de fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, antidepresivos, medicamentos para la migraña). El tratamiento con el fármaco serotoninérgico debe suspenderse si se producen dichos eventos (caracterizados por conjuntos de síntomas como hipertemia, rigidez, mioclonos, inestabilidad autonómica con posibilidad de fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluyendo confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma) y debe iniciarse tratamiento sintomático de soporte. TRAMACET® no debe utilizarse en combinación con inhibidores de la MAO o precursores de la serotonina (como L-triptófano, oxitriptan) y debe utilizarse con precaución en combinación con otros fármacos serotoninérgicos (triptanos, ciertos antidepresivos tricíclicos, litio, tramadol, hierba de San Juan), debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver "Contraindicaciones" e "Interacciones Medicamentosas: Fármacos que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico").

Interacciones con depresores del sistema nervioso central (SNC) (incluyendo benzodiazepinas y alcohol):

El tramadol debe utilizarse con precaución y en dosis reducidas durante la administración concomitante de otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas y otros tranquilizantes, hipnóticos sedantes, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antihistamínicos,

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

IF-2018-31828185-CPB-DSX

IF-2018-48290-CPB-DSX

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



utilizarse durante el período postoperatorio en pacientes que pueden tomar medicamentos por vía oral.

La administración de analgésicos en el período perioperatorio debe ser controlada por profesionales de la salud con adecuada capacitación y experiencia (por ejemplo, por un anestesiólogo).

Se demostró que el tramadol y otros opioides del tipo de la morfina disminuyen la motilidad intestinal. El íleo es una complicación postoperatoria común, especialmente después de la cirugía intraabdominal con analgésicos opioides. Se debe tener precaución para detectar la disminución de la motilidad intestinal en pacientes postoperatorios que reciben opioides. Debe implementarse un tratamiento de soporte habitual.

Deterioro psicomotor

TRAMACET® puede deteriorar las capacidades mentales y/o físicas necesaria para realizar ciertas actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Se debe advertir sobre esto a los pacientes. También se les debe advertir sobre los efectos combinados del tramadol con otros depresores del SNC, incluyendo otros opioides, fenotiazinas, sedantes/hipnóticos y alcohol.

Sistema respiratorio

Depresión respiratoria: Administrar TRAMACET® con precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria, incluso en pacientes con reserva respiratoria significativamente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, ya que, en estos pacientes, hasta las dosis terapéuticas de TRAMACET® pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de apnea. En estos pacientes, debe considerarse la administración de analgésicos no opioides alternativos. Cuando se administran altas dosis de tramadol con medicamentos anestésicos o alcohol, puede producirse depresión respiratoria. La depresión respiratoria debe tratarse de igual manera que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, utilizar con precaución ya que podría precipitar las convulsiones (ver "Riesgo de convulsiones" y "Sobredosificación: Tramadol").

Se reportaron casos de depresión respiratoria seria, potencialmente mortal y mortal con el uso de opioides, incluso cuando se utilizan según lo recomendado. La depresión respiratoria por el uso de opioides, si no se reconoce y trata de inmediato, puede producir paro respiratorio y muerte. El tratamiento de la depresión respiratoria puede incluir observación estrecha, medidas de soporte y uso de antagonistas de opioides, según el estado clínico del paciente. El tramadol debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con reserva respiratoria significativamente disminuida, depresión respiratoria preexistente, hipoxia o hipercapnia (ver "Contraindicaciones").

Si bien la depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal puede producirse en cualquier momento durante el uso de TRAMACET®, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento o luego de un aumento de la dosis. Se debe monitorear de cerca a los pacientes para detectar depresión respiratoria al iniciar el tratamiento con TRAMACET® y luego de los aumentos de la dosis. Durante el tratamiento con TRAMACET®, se informaron casos de depresión

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

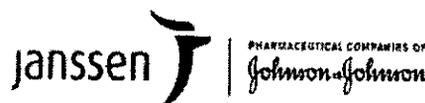
AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUIEIRING TSANG
CO-DIRECTOR APN IDG#ANMAT
IF-2018-31828183-APN IDG#ANMAT
APODERADO

IF-2018-4290244-APN IDG#ANMAT
page 64 of 205

Producto: TRAMACET®

Nro de registro: 50.710



respiratoria grave en pacientes con factores de riesgo de depresión respiratoria o en casos de sobredosis.

La depresión respiratoria potencialmente mortal es más probable en los pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados, debido a que su farmacocinética o aclaramiento podrían estar alterados en comparación con los pacientes más jóvenes y sanos.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, son esenciales la dosificación y ajuste correcto de la dosis de TRAMACET®. La sobreestimación de la dosis de TRAMACET® al cambiar a los pacientes desde otro producto opioide podría producir una sobredosis mortal con la primera dosis. En estos pacientes, debe considerarse el uso de analgésicos no opioides, de ser factible (ver "Advertencias y Precauciones: Poblaciones especiales: Grupos de riesgo especiales" y "Posología y Modo de Administración").

Uso con inhibidores de la MAO: El uso concomitante de TRAMACET® con inhibidores de la MAO está contraindicado (ver "Contraindicaciones").

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

Metabolismo ultrarrápido de los citocromos P450 (CYP) 2D6: Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6. Estos individuos convierten el tramadol más rápidamente que otras personas en su metabolito opioide más potente, el *O*-desmetiltramadol (M1). Esta rápida conversión podría producir efectos secundarios del tipo opioides más elevados que los esperados incluyendo depresión respiratoria potencialmente mortal (ver "Poblaciones especiales: Mujeres en período de lactancia", "Interacciones Medicamentosas: Generales"). La prevalencia de este fenotipo CYP2D6 varía ampliamente en la población (ver "Propiedades Farmacológicas: Poblaciones y condiciones especiales: Raza").

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica: Monitorear la presencia de depresión respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y en los pacientes con una reserva respiratoria significativamente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, particularmente al iniciar el tratamiento y ajustar la dosis de TRAMACET®, ya que en estos pacientes, incluso las dosis terapéuticas habituales de TRAMACET® pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de apnea. En estos pacientes, debe considerarse la administración de analgésicos no opioides alternativos, en caso de ser posible. El uso de TRAMACET® está contraindicado en pacientes con asma bronquial agudo o grave, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas o estado asmático (ver "Contraindicaciones").

Sistema hepático

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

IF 2018 48290 Página 24 DE 28
página 05 de 28

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



La administración de paracetamol en dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a lesión hepática, incluido el riesgo de hepatotoxicidad severa y muerte. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman paracetamol.

La dosis máxima diaria de paracetamol incluye todas las vías de administración (intravenosa, oral y rectal) y todos los productos que contienen paracetamol (soluciones orales/gotas, jarabe, píldoras, cápsulas, supositorios, etc.). Se les debe indicar a los pacientes que no superen la dosis diaria máxima recomendada de paracetamol (ver "Posología y Modo de Administración: Consideraciones posológicas"). Aconseje a sus pacientes que busquen atención médica lo antes posible en caso de sospecha de sobredosis de paracetamol. Aconséjeles que no esperen hasta que aparezcan los síntomas (ver "Sobredosificación: Paracetamol").

Uso con otros productos que contienen paracetamol

Debido al potencial de hepatotoxicidad por paracetamol a dosis superiores que la recomendada, TRAMACET® no debe utilizarse de manera concomitante con otros productos que contengan paracetamol. Los pacientes con o sin enfermedad hepática no deben superar la dosis máxima diaria de paracetamol. La dosis máxima diaria de paracetamol incluye todas las vías de administración (intravenosa, oral y rectal) y todos los productos que contienen paracetamol (soluciones orales/gotas, jarabe, píldoras, cápsulas, supositorios, etc.).

Riesgo de sobredosis

Las potenciales consecuencias serias de la sobredosis con TRAMACET® son depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, convulsiones y muerte (ver "Riesgo de Convulsiones" y "Sistema Respiratorio"). Una posible consecuencia seria de sobredosis con paracetamol es la necrosis hepática (centrolobulillar) que produce falla hepática y muerte (ver "Sistema hepático").

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

No prescribir TRAMACET® a pacientes con tendencias suicidas o propensos a la adicción.

TRAMACET® no debe tomarse en dosis superiores a las recomendadas por el médico. La prescripción sensata de tramadol es esencial para el uso seguro de este fármaco. En los pacientes que están deprimidos o tienen tendencias suicidas, debe considerarse el uso de analgésicos no narcóticos.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones cutáneas serias

Raramente, paracetamol puede causar reacciones cutáneas serias, tales como pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser mortales. Es importante reconocer y reaccionar

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
IF-2018-31828185-FADE-DCA#ANMAT

IF 2018-48290-Página 25 de 38
Página 66 de 289-APP-DERM#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



rápida-mente a los síntomas iniciales de estas reacciones, que pueden producirse sin previo aviso, pero pueden manifestarse como reacciones cutáneas serias. Se debe informar a los pacientes sobre los signos de reacciones cutáneas serias y debe suspenderse el uso del fármaco ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Función sexual/reproducción

El uso a largo plazo de opioides podría estar asociado con una disminución de los niveles de hormonas sexuales y síntomas tales como baja libido, disfunción eréctil o infertilidad (ver "Reacciones Adversas: Deficiencia de andrógenos").

Poblaciones especiales

Grupos de riesgo especiales: El tramadol debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de alcoholismo y abuso de drogas y, en dosis reducidas, a pacientes debilitados, y en pacientes con deterioro grave de la función pulmonar, enfermedad de Addison, hipotiroidismo, mixedema, psicosis tóxica, hipertrofia prostática o estenosis uretral.

Mujeres embarazadas: Los estudios de reproducción en animales no revelaron evidencia de daño al feto debido al uso de tramadol y paracetamol. Sin embargo, debido a que no se realizaron estudios en humanos, y debido a que el tramadol y el paracetamol atraviesan la barrera placentaria, TRAMACET® está contraindicado en mujeres embarazadas (ver "Contraindicaciones").

El uso materno prolongado de opioides durante el embarazo podría dar lugar a signos de abstinencia en el neonato. El síndrome de abstinencia neonatal de opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia de opioides en adultos, puede ser potencialmente mortal (ver "Advertencias y Precauciones: Síndrome de abstinencia neonatal de opioides", "Reacciones Adversas: Reportes posteriores a la comercialización con tramadol").

Mujeres en trabajo de parto, parto y período de lactancia: TRAMACET® está contraindicado en mujeres en período de lactancia (ver "Contraindicaciones"). Luego de una dosis i.v. única de 100 mg de tramadol, la excreción acumulativa en la leche materna dentro de las 16 horas posteriores a la dosis fue de 100 µg de tramadol (0,1% de la dosis materna) y 27 µg de M1. Algunas mujeres son CYP2D6 metabolizadoras ultrarrápidas del tramadol, lo cual puede producir niveles séricos de M1 peligrosamente más elevados que lo esperado y que podrían pasar a sus lactantes. Por lo tanto, el uso materno del tramadol puede producir reacciones adversas serias, incluso la muerte en lactantes (ver "Advertencias y Precauciones, Sistema respiratorio").

Ya que los opioides pueden atravesar la barrera placentaria y son excretados en la leche materna, TRAMACET® también está contraindicado durante el trabajo de parto y durante el parto. Puede producirse depresión respiratoria potencialmente mortal en el recién nacido si se le administran opioides a la madre. Naloxona, una droga que contrarresta los efectos de los opioides, debería estar disponible si TRAMACET® se usa en esta población.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Fam. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-46290285-APN-derm#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



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

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad): En general, la selección de la dosis en pacientes de edad avanzada debería ser con precaución, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca; de enfermedad concomitante y de tratamiento con múltiples fármacos (ver "Posología y Modo de Administración" y "Propiedades Farmacológicas, Poblaciones y condiciones especiales, Pacientes de edad avanzada").

Pacientes con insuficiencia hepática: TRAMACET® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "Contraindicaciones"). En pacientes con la función hepática comprometida, el paracetamol podría exacerbar la insuficiencia hepática. El control del dolor también puede verse comprometido ya que el tramadol no se metaboliza adecuadamente.

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

: TRAMACET® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (definida como una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m²). Se ha reportado que el paracetamol produce toxicidad en esta población.

TRAMACET® no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. La experiencia con tramadol sugiere que el deterioro de la función renal da lugar a una disminución en la tasa y el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1 (ver "Contraindicaciones", "Propiedades Farmacológicas: Poblaciones y condiciones especiales: Insuficiencia renal").

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios *in vitro* indican que es improbable que el tramadol inhiba el metabolismo mediado por el CYP3A4 de otros fármacos cuando tramadol se administra de manera concomitante en dosis terapéuticas. Aparentemente, el tramadol no induce su propio metabolismo en humanos, debido a que las concentraciones plasmáticas máximas observadas luego de múltiples dosis orales son más elevadas que las esperadas en base a los datos de dosis únicas. El tramadol es un leve inductor de vías metabólicas seleccionadas medidas en animales.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_TRA-PAR_TAB_PL_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5102855-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-46290285-APN-DERM#ANMAT

Producto: TRAMACET®

Nro de registro: 50.710



Tramadol se convierte en el metabolito activo M1 por CYP2D6 y como tal, está sujeto a inhibidores de CYP2D6 que pueden afectar la respuesta terapéutica (ver "Propiedades Farmacológicas: Farmacocinética: Metabolismo").

Interacciones fármaco-fármaco

Interacciones con benzodiazepinas y otros depresores del sistema nervioso central (SNC) Debido al efecto farmacológico acumulado, el uso concomitante de benzodiazepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, otros opioides, sedantes/hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, fenotiazinas, neurolepticos, antihistamínicos, antieméticos y alcohol) y los betabloqueantes, aumenta el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Reservar la prescripción concomitante de estos fármacos para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Limitar las dosis y duración del tratamiento al nivel mínimo requerido. Realizar un seguimiento cercano de los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación (ver "Advertencias y Precauciones: Sistema neurológico: Interacciones con depresores del sistema nervioso central (SNC) (incluyendo benzodiazepinas y alcohol) y Deterioro psicomotor"). TRAMACET® no debe consumirse con alcohol, ya que puede aumentar las probabilidades de experimentar efectos secundarios peligrosos.

Uso con inhibidores de la MAO

TRAMACET® está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la MAO o que los recibieron dentro de los 14 días previos (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y Precauciones").

Fármacos que reducen el umbral de las convulsiones

El tramadol puede aumentar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), antidepresivos tricíclicos (TCA), antipsicóticos y otros fármacos que reducen el umbral de las convulsiones, y así causar convulsiones. Si fuera clínicamente requerido el tratamiento concomitante de TRAMACET® con un fármaco que afecta el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos, se recomienda la supervisión cercana del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis (ver "Advertencias y Precauciones: Riesgo de convulsiones").

Agentes serotoninérgicos

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede ocurrir con el uso de productos con tramadol, incluyendo TRAMACET®, especialmente con el uso concomitante de agentes serotoninérgicos, tales como SSRI, SNRI, TCA, triptanos, inhibidores de la MAO como linezolida y azul de metileno, litio o Hierba de San Juan, precursores de serotonina como L-triptofan, con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina y con fármacos que afectan el metabolismo del tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Si fuera clínicamente requerido el tratamiento concomitante de TRAMACET® con un fármaco que afecta el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos, se recomienda la supervisión cercana del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones: Riesgo de convulsiones").

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO. 011558135 APN DCA#ANMAT
IF-2018-518290-289 APODERADA

IF-2018-48290-289 APN DCA#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Uso con carbamazepina

Los pacientes que toman carbamazepina, el efecto analgésico del tramadol puede reducirse significativamente. Debido a que la carbamazepina aumenta el metabolismo del tramadol y debido al riesgo de convulsiones asociado con el tramadol, no se recomienda la administración concomitante de TRAMACET® y carbamazepina.

Uso con quinidina

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

Uso con inhibidores del CYP2D6 y CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores del CYP2D6 y/o CYP3A4 (ver "Propiedades Farmacológicas: Farmacocinética"), tales como quinidina, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina (inhibidores del CYP2D6), ketoconazol y eritromicina (inhibidores del CYP3A4), puede reducir el aclaramiento metabólico del tramadol, aumentando el riesgo de eventos adversos serios, incluyendo convulsiones, síndrome serotoninérgico y prolongación del intervalo QTc, potencialmente dando lugar a arritmias cardíacas.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

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

- Antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida)
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, ibutilida, dronedarona)
- Antiarrítmicos de clase IC (por ejemplo, flecainida, propafenona)
- antipsicóticos (por ejemplo, clorpromacina, pimozida, haloperidol, droperidol, ziprasidona, risperidona)
- antidepresivos (por ejemplo, fluoxetina, citalopram, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos [por ejemplo, amitriptilina, imipramina, maprotilina])
- opioides (por ejemplo, metadona)
- antibióticos y análogos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, azitromicina, tacrolimus)
- antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina)
- pentamidina
- antimaláricos (por ejemplo, quinina, cloroquina)
- antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, voriconazol)

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48200269-APN-DEEM#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



- domperidona
- antagonistas de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₃ (por ejemplo, ondansetrón)
- inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, sunitinib, nilotinib, ceritinib, vandetanib)
- trióxido de arsénico
- inhibidores de la histona deacetilasa (por ejemplo, vorinostat)
- agonistas del adrenorreceptor beta 2 (por ejemplo, salmeterol, formoterol)

Fármacos que afectan los electrolitos

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

- diuréticos de asa, tiazídicos y relacionados
- laxantes y enemas
- anfotericina B
- corticosteroides en altas dosis
- inhibidores de la bomba de protones

La anterior lista de fármacos con interacciones potenciales no es exhaustiva. Deben consultarse fuentes de información actuales para fármacos aprobados recientemente que prolongan el intervalo QTc o disminuyen el nivel de electrolitos, así como para fármacos más antiguos para los cuales se establecieron estos efectos recientemente. (Ver "Advertencias y Precauciones: Sistema cardiovascular"; "Reacciones Adversas: Reportes posteriores a la comercialización con tramadol"; "Propiedades Farmacológicas: Electrofisiología cardíaca").

Uso con cimetidina

No se ha estudiado la administración concomitante del TRAMACET® y cimetidina. La administración concomitante de tramadol y cimetidina no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del tramadol. Por lo tanto, no se recomienda ninguna alteración del régimen de dosis de TRAMACET®.

Uso con digoxina

La vigilancia posterior a la comercialización de tramadol ha revelado raros casos de reportes de toxicidad por digoxina.

Uso con compuestos similares a la warfarina

La vigilancia posterior a la comercialización de los productos individuales de tramadol y paracetamol han revelado raras alteraciones del efecto de la warfarina, incluyendo el aumento de los tiempos de protrombina.

Aunque generalmente dichos cambios tuvieron importancia clínica limitada para los productos individuales, debe realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administran simultáneamente TRAMACET® y compuestos similares a la warfarina debido a reportes de aumento del RIN (razón internacional normalizada) en algunos pacientes.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48290289-APN-DERM#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Interacciones del fármaco con alimentos

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

Interacciones del fármaco con el estilo de vida

Debe evitarse el consumo concomitante de alcohol (ver "Advertencias y Precauciones: Recuadro de advertencias y precauciones serias").

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos de TRAMACET® comprimidos (clorhidrato de tramadol y paracetamol) son similares a los de otros analgésicos opioides, y representan una extensión de los efectos farmacológicos de la clase farmacológica. Los principales peligros de los opioides incluyen depresión respiratoria y del sistema nervioso central y, en menor grado, depresión circulatoria, paro respiratorio, shock y paro cardíaco.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia con TRAMACET® son cefalea, mareos, náuseas, constipación y somnolencia, como se presenta en la Tabla 2.

Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos podrían no reflejar las tasas de reacciones adversas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas al medicamento obtenida de ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y para calcular las tasas aproximadas.

Se administraron comprimidos de TRAMACET® (clorhidrato de tramadol y paracetamol) a 1.597 pacientes durante períodos de extensión abierta o doble ciego en estudios de dolor no maligno crónico. De estos pacientes, 539 tenían 65 años o más. Los eventos que se informaron con mayor frecuencia se produjeron en el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal. Estos efectos frecuentemente están asociados con otros fármacos con actividad de agonistas opioides.

Tabla 2: Eventos adversos emergentes del tratamiento reportados en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con TRAMACET® con dolor crónico* y una incidencia mayor que con placebo

Sistema corporal Eventos adversos	TRAMACET® (N=481) %	Placebo (N= 479) %
Cuerpo en general		
Fatiga	7	2
Sofocos	2	0

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR IN CHIEF
IF-2018-31828185-APN-DCM#ANMAT
APODERADA

IF-2018-48290289-APN-91-938
Página 31 de 38

Producto: TRAMACET®
 Nro de registro: 50.710



Síntomas gripales	3	2
Trastornos cardiovasculares		
Hipertensión	3	1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Cefalea	15	10
Mareos	11	4
Hipostesia	2	0
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náuseas	18	5
Constipación	16	5
Boca seca	8	1
Vómitos	5	1
Dolor abdominal	5	4
Diarrea	5	3
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	14	2
Insomnio	5	1
Anorexia	4	1
Nerviosismo	2	0
Trastornos de la piel y anexos		
Prurito	6	1
Aumento de la sudoración	4	0
Erupción cutánea	3	1

* En ensayos controlados con placebo de tres meses de duración

Incidencia de por lo menos el 1% - Relación causal de al menos posible o mayor

A continuación, se enumeran reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron con una incidencia de por lo menos el 1% en ensayos clínicos con una población de 2.836 sujetos expuestos a tramadol/paracetamol en los 18 estudios combinados de dolor agudo y crónico.

Cuerpo en general:	astenia, fatiga, sofocos
Sistema nervioso central y periférico:	mareos, cefalea, temblores
Sistema gastrointestinal:	dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómitos
Trastornos psiquiátricos:	anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, somnolencia
Piel y anexos:	prurito, erupción cutánea, aumento de la sudoración

De estas, las reacciones adversas emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 5\%$ de los sujetos) fueron náuseas (14%), mareos (10%), somnolencia (9%), constipación (8%), vómitos (5%) y cefalea (5%). Estos datos son coherentes con los datos que se presentan en la Tabla 2.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUIPING TSANG
 CO-DIRECTORATE GENERAL
 IF-2018-31828-APN-DC/A/ANMAT

IF-2018-48290244-APN-DC/A/ANMAT
 página 79 de 289

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Sedación: La sedación es un efecto secundario frecuente de los analgésicos opioides, especialmente en individuos sin tratamiento previo con opioides. La sedación también puede producirse en parte debido a que los pacientes por lo general se recuperan de la fatiga prolongada luego del alivio del dolor persistente. La mayoría de los pacientes desarrollan tolerancia a los efectos sedantes de los opioides dentro de un plazo de tres a cinco días y, si la sedación no es intensa, no requerirán ningún tratamiento, excepto tratamiento de confirmación. Si la sedación excesiva persiste después de algunos días, se debe reducir la dosis del opioide y se deben investigar causas alternativas. Algunas de ellas son: medicamento depresor del CNS administrado de manera simultánea, disfunción hepática o renal, metástasis cerebrales, hipercalcemia e insuficiencia respiratoria. En caso de ser necesario reducir la dosis, se puede volver a aumentar cuidadosamente después de tres o cuatro días si es obvio que el dolor no se está controlando adecuadamente. Los mareos y la inestabilidad pueden ser causados por hipotensión postural, particularmente en pacientes de edad avanzada o debilitados, y pueden aliviarse si el paciente se acuesta.

Náuseas y vómitos: Las náuseas son un efecto secundario frecuente al iniciar el tratamiento con analgésicos opioides y se cree que se produce por activación de la zona gatillo quimiorreceptora, estimulación del aparato vestibular y a través del vaciamiento gástrico retrasado. La prevalencia de náuseas disminuye luego del tratamiento continuado con analgésicos opioides. Al instituir tratamiento con un opioide para tratar el dolor crónico, debe considerarse la prescripción de rutina de un antiemético. En los pacientes con cáncer, la investigación de las náuseas debe incluir causas como constipación, obstrucción intestinal, uremia, hipercalcemia, hepatomegalia, invasión tumoral del plexo celiaco y uso simultáneo de fármacos con propiedades emetogénicas. Las náuseas persistentes que no responden a la reducción de la dosis pueden ser causadas por la estasis gástrica inducida por opioides y pueden estar acompañadas por otros síntomas, tales como anorexia, saciedad temprana, vómitos y plenitud abdominal. Estos síntomas responden al tratamiento crónico con agentes procinéticos gastrointestinales.

Constipación: Prácticamente todos los pacientes sufren constipación mientras toman opioides con regularidad. En algunos pacientes, particularmente pacientes de edad avanzada o postrados, puede producirse impactación fecal. Es esencial advertir al paciente sobre esto e instituir un régimen adecuado de tratamiento intestinal al inicio del tratamiento prolongado con opioides. Deben emplearse laxantes estimulantes, ablandadores de heces y otras medidas adecuadas, según la necesidad. Debido a que la impactación fecal puede presentarse como diarrea espuria/ encopresis, debe excluirse la presencia de constipación en pacientes que reciben tratamiento con opioides antes de iniciar el tratamiento de la diarrea.

Los siguientes efectos adversos se producen con menor frecuencia con analgésicos opioides e incluyen los reportados en ensayos clínicos de TRAMACET®, estén o no relacionados con tramadol y paracetamol.

Reacciones adversas al medicamento menos frecuentes (<1%) en ensayos clínicos

A continuación, se enumeran reacciones adversas emergentes del tratamiento clínicamente relevantes que se produjeron con una incidencia menor al 1% en ensayos clínicos con tramadol/paracetamol.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA
IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48280-APN-DGA#ANMAT
Página 33 de 38

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Cuerpo en general:	dolor torácico, rigores, síncope, síndrome de abstinencia, reacción alérgica
Trastornos cardiovasculares	hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión, edema dependiente
Sistema nervioso central y periférico:	ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, migraña agravada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo
Sistema gastrointestinal:	disfagia, melena, edema lingual
Trastornos auditivos y vestibulares:	acufenos
Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos:	arritmia, palpitaciones, taquicardia
Trastornos del sistema hepático y biliar:	función hepática anormal, aumento de los niveles de SGPT (ALAT), aumento de los niveles de SGOT (ASAT)
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	descenso de peso, hipoglucemia, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, aumento de peso artralgia
Trastornos del sistema musculoesquelético:	
Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación:	aumento del tiempo de coagulación, púrpura
Trastornos psiquiátricos:	amnesia, despersonalización, depresión, toxicomanía, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia, pesadillas, pensamiento anormal
Trastornos de los glóbulos rojos:	anemia
Sistema respiratorio:	disnea, broncoespasmo
Trastornos de la piel y anexos:	dermatitis, exantema eritematoso
Sistema urinario:	albuminuria, trastorno de la micción, oliguria, retención de orina
Trastornos de la visión:	alteraciones de la visión
Trastornos de los glóbulos blancos y del sistema reticuloendotelial (RES):	granulocitopenia y leucocitosis

Otras experiencias adversas clínicamente significativas informadas con anterioridad en ensayos clínicos o reportes posteriores a la comercialización con tramadol

Otros eventos que se han reportado con el uso de productos que contienen tramadol y para los que no se ha determinado una asociación causal, incluyen: vasodilatación, hipotensión ortostática, isquemia de miocardio, edema pulmonar, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia y urticaria, síndrome de Stevens Johnson/TENS), disfunción cognitiva, problemas de concentración, depresión, tendencia suicida, hepatitis, insuficiencia hepática, empeoramiento del asma y hemorragia gastrointestinal. Las anomalías de laboratorio informadas incluyeron valores elevados de creatinina y pruebas de función hepática.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUELING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBACIÓN
IF-2018-51828183-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48290284-APN-DERM#ANMAT

Producto: TRAMACET®

Nro de registro: 50.710



Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico (cuyos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, hiperreflexia, fiebre, escalofríos, temblores, agitación, diaforesis, convulsiones y coma) al utilizar tramadol de manera concomitante con otros agentes serotoninérgicos, tales como SSRI y MAOI.

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

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

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

Deficiencia de andrógenos: El uso crónico de opioides puede tener influencia sobre el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, dando lugar a deficiencia de andrógenos, que puede manifestarse como baja libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Se desconoce el rol causal de los opioides en el síndrome clínico de hipogonadismo debido a que los diversos factores de estrés médicos, físicos, del estilo relacionados con el estilo de vida y psicológicos que pueden tener influencia sobre los niveles hormonales gonadales, no se han controlado de manera adecuada en los estudios realizados hasta la fecha. Los pacientes que presenten síntomas de deficiencia de andrógenos deberán someterse a evaluaciones de laboratorio.

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HWEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48290281-APN-DEM#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Para manejar un caso de presunta sobredosis de fármaco, pónganse en contacto con su Centro de Toxicología regional aún si no existieran síntomas.

TRAMACET® es un producto combinado. La presentación clínica de la sobredosis puede incluir los signos y síntomas de toxicidad por tramadol, toxicidad por paracetamol, o ambas.

Síntomas

Tramadol

Las consecuencias potencialmente serias de sobredosis son depresión respiratoria, síndrome serotoninérgico, hiponatremia, letargo, coma, convulsiones, paro cardíaco y muerte. Además, se informaron casos de prolongación del intervalo QT durante la sobredosis.

Se han reportado casos de muerte en la experiencia posterior a la comercialización, en asociación con sobredosis intencional y no intencional con tramadol. Los síntomas iniciales de sobredosis de tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones. Al tratar un caso de sobredosis, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de soporte general.

Paracetamol

Las potenciales consecuencias serias de sobredosis con paracetamol son necrosis hepática centrolobulillar, que produce insuficiencia hepática y muerte. También pueden producirse necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos de la coagulación. Los síntomas iniciales observados dentro de las 24 horas luego de la sobredosis de paracetamol son: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, palidez y diaforesis. La evidencia clínica y de laboratorio de la hepatotoxicidad puede no manifestarse hasta 48 a 72 horas después de la ingesta. Ante la sospecha de sobredosis, debe buscarse ayuda de emergencia de inmediato e iniciarse el tratamiento de inmediato, incluso si los síntomas no son aparentes.

Tratamiento

Una sobredosis única o múltiple de TRAMACET® puede ser una sobredosis por múltiples fármacos potencialmente letal, por lo que se recomienda la consulta con un centro de toxicología regional. Se debe vaciar el estómago rápidamente y se requiere un tratamiento de apoyo energético en caso de intoxicación severa.

Al tratar un caso de sobredosis de TRAMACET®, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de soporte general. La hipotensión es usualmente hipovolémica en etiología y debería responder a fluidos. Según la indicación, se deben adoptar medidas de soporte (incluyendo oxígeno y vasopresores) para manejar el shock circulatorio y edema pulmonar que acompañan la sobredosis. Un paro cardíaco o arritmias pueden requerir masajes cardíacos o desfibrilación. Debe considerarse la intubación antes del lavado gástrico del paciente inconsciente y, cuando sea necesario, brindar respiración asistida.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

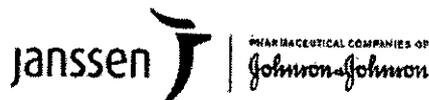
AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUJELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-48290289-APN-DERM#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Mientras que la naloxona revertirá algunos, pero no todos, los síntomas causados por sobredosis con tramadol, el riesgo de convulsiones también aumenta con la administración de naloxona. En animales, las convulsiones posteriores a la administración de dosis tóxicas de tramadol pudieron suprimirse con barbitúricos o benzodiacepinas, pero aumentaron con la naloxona. La administración de naloxona no cambió la letalidad de una sobredosis en ratones. En base a la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis sea útil en caso de sobredosis, ya que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

TRAMACET® comprimidos: Estuche conteniendo 10 y 20 comprimidos.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a 25° C, desviaciones permitidas a 15-30 °C. Conservar en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 50.710

Elaborado por: Janssen Cilag SpA, Latina, Italia.
Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 -C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

Farm. HUEIKING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-3482818-A-PRONCA#ANMAT
APROBADA
IF-2018-4829081-A-PRONCA#ANMAT

Producto: TRAMACET®
Nro de registro: 50.710



Centro de atención al cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: Argentina: 0800-122-0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

IF-2018-31828185-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_TRA-PAR_TAB_PI_CAN Apr-18_V2.0+D_es

IF-2018-482026-APN-DERM#ANMAT
Página 38 de 39



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48290214-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Septiembre de 2018

Referencia: Prospectos EX-2018-31513618, Certificado N°50.710

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 33715117564
Date: 2018.09.28 12:28:52 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
33715117564
Date: 2018.09.28 12:28:58 -03'00'