TRAMADOL CLORHIDRATO 37,50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARACETAMOL 325,00 mg

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

FÓRMULA Cada comprimido recubierto contiene:

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

Analgésico. CÓDIGO ATC: N02A X02 / N02B E01

INDICACIONES Tramadol/paracetamol comprimidos está indicado para el tratamiento

sintomático del dolor moderado a intenso por un máximo de cinco días. ACCIÓN FARMACOLÓGICA Tramadol
Tramadol es un analgésico opiáceo sintético, de acción central. Dos

mecanismos de acción complementarios parecen aplicables: la combinación de la droga original y del metabolito activo M1 con receptores
opioides y una débil inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. La actividad morfino simil es debida tanto a la baja afinidad de combinación del compuesto original como a la mayor afinidad de combinación del compuesto original como a la mayor afinidad de combinación del metabolito O-desmetilado M1 con receptores -opiáceos. En modelos
animales, el metabolito M1 es hasta 6 veces más poentre que tramadol en la
recolución de analeseia y 200 veces más potente que tramadol en la animales, el metabolito M1 es nasta o veces más potente que tramador en la producción de analgesia y 200 veces más potente en la combinación con -opioides. La analgesia inducida por tramadol solo es antagonizada en parte por naloxona (antagonista opiáceo). La contribución relativa tanto de tramadol como de M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones en plasma de cada compuesto. Se ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinetrina y serotonina in vitro, como ocurre con algunos analgésicos opiáceos. Estos mecanismos pueden contribuir en terma independiente al pedit analgésico obabl de tramadol. forma independiente al perfil analgésico global de tramadol. Actúa predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y en un menor grado, a través de los nervios periféricos, bloqueando el impulso nervioso. La acción periférica puede ser debida a la inhibición de la sintesis de prostaglandinas o por la inhibición de la sintesis de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor o la estimulación mecánica o química.

FARMACOCINÉTICA

Parámetros C....

(ng/ml.

(+) -Tramadol

FARMACOCINETICA

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

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

Tmax (h) (1.4)(0.8)

(0.8)

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

cuando era comparada con paracetamol en administración individual.

Absorcion

La biodisponibilidad absoluta de tramadol a partir de la asociación
tramadol/paracetamol no ha sido determinada. Tramadol clorhidrato presenta una biodisponibilidad media absoluta de aproximadamente el 75%
después de la administración de una única dosis oral de 100 mg de
tramadol/paracetamol comprimidos. La concentración pico media en
plasma de tramadol/paracetamol ocurre aproximadamente a las 2 y 3. comprimidos de tramadol/paracetamol ocurre aproximadamente a las 2 y 3 horas, respectivamente, post-dosis. Las concentraciones pico en plasma de paracetamol ocurren en el plazo de una hora y no son afectadas por la co-administración de tramadol. La absorción oral de paracetamol después de la administración de tramadol/paracetamol ocurre básicamente en el intestino delgado. Efectos de los alimentos Cuando se administraba tramadol/paracetamol con alimentos, el tiempo hasta la concentración plasmática pico fue demorada durante alrededor de 35 minutos para tramadol y casi una hora para paracetamol. Sin embargo, la

concentración plasmática pico o la magnitud de absorción, ya fuera de tramadol o paracetamol no fueron afectadas. Se desconoce el significado de

El volumen de distribución de tramadol fue de 2.6 y 2.9 L/kg en hombres y

esta diferencia.

mujeres, respectivamente, después de una dosis IV de 100 mg. Esta combi-nación de tramadol con las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 20% y la combinación también parece ser independiente de la concentración de hasta 10 g/mL. La saturación de la combinación proteíca en plasma ocurre solamente a concentraciones fuera del rango clínicamente relevante. Paracetamol parece estar ampliamente distribuido a casi todos los tejidos humanos, con excepción de la grasa. El volumen aparente de distribución es de alrededor de 0.9 L/kg. Una porción relativamente pequeña (20%) de paracetamol está combinada con proteína plasmática. Después de la administración oral, tramadol es ampliamente metabolizado por una cantidad de vías, incluyendo CYP2D6 y CYP3A4, así como por conjugación de droga original y sus metabolitos. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en orina como droga inalterada, mientras que el

de la dosis es excretada en orna como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis es excretada como metabolitos. Las principales vías metabólicas parecen ser la N y O-demetilación y glucuronidación o sulfatación en el higado. El metabolito M1 (O-desmetiltramadol) es farmacológicamente activo en modelos animales. Aproximadamente el 7% de la población presenta actividad reducida de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Estos individuos son "metabolizadores pobres" de debrisoquina, dextrometorfano, antidepresionos tricciclos, entre decade la seguentaciones de temporarior de descripciones de temporarior de temporarior de descripciones de temporarior de temporarior de la consentraciones de temporarior de la consentraciones de temporarior de temporarior de la consentraciones de temporarior de la consentracione de l

tramadol y paracetamol.

Sexo

Pediatria

entre otras drogas. Las concentraciones de tramadol fueron aproximada-mente un 20% superiores en los "metabolizadores pobres" frente a los metabolizadores amplios, mientras las concentraciones M1 fueron un 40% más bajas. Se desconoce el impacto farmacológico completo de estas alteraciones en términos de su eficacia o seguridad. El uso concomitante de inhibidores de recaptación de serotonina e inhibidores MAO puede aumen-tar el riesgo de hechos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome de serotonina. serotonina Paracetamol es metabolizado primariamente en el higado por cinética de primer orden y abarca tres vias principales separadas.

A. conjugación con glucurónico

B. conjugación con sulfato, y

C. oxidación por la via citocromo-P450-dependiente.

En adultos, la mayor parte de paracetamol es conjugada con ácido glucurónico y en menor medida, con sulfato. Estos metabolitos derivados de glucurónico, sulfato y glutatión carecen de actividad biológica. En infantes prematuros, recién nacidos y niños pequeños, predomina el conjugado Datos farmacocinéticos de la población, obtenidos de un ensayo clínico en pacientes con dolor crónico tratados con tramadol/paracetamol, incluyendo 55 pacientes entre 65 y 75 años de edad y 19 pacientes de más de 75 años de edad no evidenciaron cambios significativos en la farmacocinética de tramadol y paracetamol.

dos en pacientes pediátricos de menos de 16 años de edad. POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Para el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 5 dias o menos) del dolor agudo, la dosis recomendada de tramadol/paracetamol es de 2 comprimidos cada 6 horas, para el tratamiento del dolor hasta un máximo de 8 tabletas por dia. La dosis máxima día no puede pasar de 300 mg de clorhidrato de tramadol y 2600 mg de paracetamol. La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analge-

La excreción de tramadol fue un 20% más alto en mujeres, comparada con

No se ha estudiado la farmacocinética de tramadol/paracetamol comprimi-

hombres. Se desconoce el significado clínico de esta diferencia.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS
En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. En pacientes con excreción de creatinina de menos de 30 mL/min, se

Debido a la presencia de paracetamol, en caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol comprimidos. La selección de dosis para un paciente geronte debe ser cautelosa, en vista del potencial de mayor sensibilidad a hechos adversos. Puede producirse una prolongación de la eliminación, por lo tanto, si es necesario deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del pariente. del paciente No se recomienda el tratamiento en la población pediátrica. CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Intoxicación alcohólica aguda, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.

• Tramadol/paracetamol comprimidos no debe ser administrado a pacientes

recomienda que el intervalo de dosis de tramadol/paracetamol comprimidos sea aumentado pero que no exceda los 2 comprimidos cada 12 horas.

que están tomando inhibidores de la monoaminooxidasa o que los hayan tomado en las dos últimas semanas Insuficiencia hepática grave
Epilepsia no controlada con tratamiento **ADVERTENCIAS** Riesgo de convulsiones Se han informado convulsiones en pacientes que reciben tramadol. El riesgo de convulsiones está aumentado con dosis de tramadol por encima de los limites recomendados. El uso concomitante aumenta el riesgo de pacientes que toman los siguientes medicamentos:

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

No se observaron efectos sobre la fertilidad con tramadol a niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg (350 mg/m2) en ratas macho y 75 mg/kg (450 mg/m2) en ratas hembra. Estas dosis son 1,6 y 2.4 la máxima dosis humana

EFECTOS TERATOGENICOS:
EMBARAZO Categoría C
No se observaron efectos teratogénicos relacionados con la droga en la progenie de ratas tratadas oralmente con tramadol y paracetamol. Se demostró que el producto combinado de tramadol/paracetamol es embriotóxico y fetotóxico en ratas en dosis tóxicas para las madres 50/434 mg/kg tramadol/paracetamol (300/2604 mg/m2, ó 1,6 veces la máxima dosis diaria humana de tramadol/paracetamol de 185/1591 mg/m2), pero no fue teratogénica a este nivel de dosis. La toxicidad del embrión y la toxicidad fetal consistió de pesos fetales disminuidos y aumento de costillas supernumerarias.

Tramadol sólo fue evaluado en estudios peri y post-natales en ratas. La progenie de hembras que recibieron niveles de dosis oral forzada de 50 mg/kg (300 mg/m2 ó 1.6 veces la máxima dosis diaria de tramadol en humanos) o superiores presentaron reducción de peso, y la supervivencia de las crias estaba reducida tempranamente en lactancia a 80 mg/kg (480

diaria de tramadol de 185 mg/m2.

EFECTOS NO-TERATOGÉNICOS.

Uso en Pediatría

REACCIONES ADVERSAS

* número de hombres = 62

somnolencia.

(>/= 2.0%).

Embarazo EFECTOS TERATOGÉNICOS:

 Otros opiáceos La administración de tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en

pacientes que toman: Inhibidores MAO, o Neurolépticos, u Otras drogas reductoras del umbral de convulsión. El riesgo de convulsiones puede aumentar también en pacientes epilépticos,

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

Reacciones analitactoides

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

Depresión respiratoria Administrar tramadol/paracetamol comprimidos cuidadosamente en pacientes con riesgo de depresión respiratoria. En estos pacientes los analgésicos alternativos no-opiáceos deben ser considerados. Cuando se administran dosis elevadas de tramadol con medicamentos anestésicos o alcohol, puede ocurrir depresión respiratoria. Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por retirada de morfina.

Interacción con depresores del SNC.

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

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

cia, extensión o curso de la patología intracraneal. Uso en pacientes ambulatorios Tramadol puede afectar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente riesgosas tales como el manejo de un automóvil o el manejo de maquinaria.

Uso de inhibidores MAO e inhibidores de recaptación de serotonina Usar tramadol/paracetamol comprimidos con mucha cautela en pacientes que toman inhibidores de monoamina oxidasa. Los estudios en animales han demostrado alteraciones graves con la administración combinada de inhibidores MAO y tramadol. El uso concomitante de tramadol e inhibidores MAO por aumentos de SSRI aumenta el riesgo de hechos adversos, incluso convulsiones y síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma). La retirada de los medicamentos serotoninérgicos

produce una rápida mejoria. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe retrasarse dos semanas el inicio del tratamiento con Uso con alcohol Tramadol/paracetamol comprimidos no debe ser usado en forma concomitante con consumo alcohólico. El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. No se recomienda el uso de tramadol/paracetamol comprimidos en pacientes con enfermedad hepática Uso con otros productos con contenido de paracetamol

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

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

productos que contienen paracetamol.

población pediátrica.

Uso en enfermedad renal

medido en animales. Uso con carbamazepina

tante de tramadol/paracetamol y carbamazepina.

informes sobre toxicidad por digoxina. Uso con compuestos tipo warfarina.

produciendo su lesión.

Dependencia física y abuso Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física de tipo morfina. Se ha demostrado que tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que con anterioridad eran dependientes a otros opiáceos. La dependen-cia y abuso, incluyendo una conducta buscadora de droga y acciones ilícitas para obtener droga, no se limitan a aquellos pacientes con historia previa de dependencia de opiáceos. En pacientes con dependencia a opioides y con historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento debe ser solamente por un período corto y bajo supervisión médica. Las consecuencias potenciales serias de sobredosis con tramadol son depresión del SNC, depresión respiratoria y muerte. Al tratar una sobredosis, se debe prestar atención al mantenimiento de una ventilación adecuada conjuntamente con un tratamiento general de apoyo. Las serias consecuencias potenciales de la sobredosificación con paracetamol son: necrosis hepática (centro-lobular), conducente a insuficiencia hepática. Se debe prestar de insuficiencia hepática.

PRECAUCIONES Generales No se debe exceder la dosis recomendada de tramadol/paracetamol comprimidos. No se debe co-administrar tramadol/paracetamol con productos que contengan paracetamol o tramadol. Uso pediátrico No se ha estudiado la seguridad y efectividad de tramadol/paracetamol en la

recabar de inmediato ayuda de emergencia e iniciar el tratamiento inmediato

si se supone una sobredosis, aún cuando los sintomas no sean aparentes.

Por lo general la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa en pacientes que presenten alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca o con enfermedades concomitantes y terapia de drogas múltiples. Abdomen agudo La administración de tramadol/paracetamol puede complicar la determinación clínica en pacientes con condiciones abdominales agudas.

Tramadol/paracetamol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiente función renal. La experiencia con tramadol sugiere que la insuficiencia de la función resulta en una disminución de la excreción de tramadol y su metabo-

lito activo, M1. En pacientes con eliminación de creatinina de menos de 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosis de tramadol/paracetamol no exceda los dos comprimidos cada 12 horas. No se recomienda tramadol/paracetamol comprimidos en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

Uso en la enfermedad hepática Tramadol/paracetamol comprimidos no ha sido estudiado en pacientes con función hepática afectada. El uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática no es recomendado. Interacciones medicamentosas Los estudios in vitro indican que tramadol es improbable que inhiba el metabolismo mediado por CYP3A4 de otras drogas, cuando tramadol es administrado en forma concomitante, en dosis terapéuticas. Tramadol no parece inducir su propio metabolismo en humanos, ya que máximas concentraciones en plasma observadas después de múltiples dosis orales son más altas que las esperadas conforme a información basada en dosis única.

Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia. Uso con quinidina

Tramadol es metabolizado a M1 por CYP2D6. Quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima, de manera que la administración concomitante de quinidina y tramadol resulta en concentraciones aumentadas de tramadol y concentraciones reducidas de M1. Uso con inhibidores de CYP2D6 Los estudios de interacción de droga in vitro en los microsomas indican que

metabolismo de tramadol. Uso con cimetidina La administración concomitante de tramadol/paracetamol comprimidos y cimetidina no ha sido estudiada. Uso con inhibidores MAO. Las interacciones con inhibidores MAO - debido a la interferencia con mecanismos de detoxificación - han sido informadas para algunas drogas de acción central.

Uso con digoxina.
El control de tramadol en estudios post-marketing han informados pocos

la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina podrían resultar en cierta inhibición del

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad No se han realizado estudios en animales de laboratorio sobre el producto combinado (tramadol y paracetamol) para la evaluación de la carcinogénesis, mutagénesis o insuficiencia de la fertilidad. Se observó un incremento leve pero estadísticamente significativo de dos tumores murinos, pulmonar y hepático, en un estudio de carcinogenicidad en ratones, particularmente en ratones ancianos. Los ratones recibieron una dosis oral de hasta 30 mg/kg (90 mg/m², ó 5 veces la dosis humana diaria máxima de tramadol de 185 mg/m²) durante aproximadamente dos años, si bien el estudio no fue hecho con la Máxima Dosis Tolerada. No se cree que este resultado sugiera un riespo en humanos. No ocurrió tal resultado en un este resultado sugiera un riesgo en humanos. No ocurrió tal resultado en un estudio de carcinogenicidad en ratas.

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

ser aparente hasta las 48 a 72 horas post-ingestión. Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (normalmente detoxificado correctamente con glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático

de las crias estaba reducida tempranamente en lactancia a 80 mg/kg (480 mg/m2, ó 2,6 veces la máxima dosis diaria humana de tramadol). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. tramadol/paracetamol comprimidos debe ser usado solamente durante el embarazo si los potenciales beneficios justifican el riesgo potencial para el feto. Las convulsiones neonatales, el síndrome por discontinuación en recién nacidos, muerte fetal y nacidos muertos han sido informados para tramadol HCl durante el post-marketing. Trabajo de parto y parto
Tramadol/paracetamol no debe ser usado en mujeres embarazadas previo a o durante el parto a menos que los potenciales beneficios sobrepasen los riesgos. No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo. El uso crónico durante el embarazo puede conducir a dependencia física y síntomas postparto por retiro en el recién nacido. Se ha demostrado que

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

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

No está estudiado el uso de tramadol/paracetamol en la población pediátri-

SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.e), conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol/paracetamol comprimidos, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

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

TABLA 2 - Incidencia de los efectos adversos emergentes por el tratamiento

Incidencia de por lo menos el 1%, relación causal, por lo menos posible o mayor: lo siguiente enumera reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de por lo menos el 1% en ensayos clínicos con tramadol/parac-

Organismo en su totalidad: astenia, fatiga, rubores.
 Sistema nervioso central y periférico: vértigo, cefalea, temblor, mareos,

Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, náusea, vómitos.
 Trastornos psiquiátricos: anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, trastornos del

 Addar el estorriago causarido el vornito (cuardo el padente esta conservente) mediante irritación o lavado gástrico.
 Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular, se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam. Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofil-tración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con tramadol/paracetamol comprimidos. El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por comprimidos. El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de sintomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deben ser sometidos a un lavado gástrico. Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilicistelna (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales. El antidoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por via intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano a comunicarse con los Centros de Toxinología.

antes posible tras la sobredosis, para medir la concentración plasmatica de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.

Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.

Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consci-

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160. Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555. Esta especialidad medicinal está libre de gluten. PRESENTACIÓN Envases con 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos. Fecha de última revisión: mayo de 2021 FORMA DE CONSERVACIÓN Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C.
 Mantener alejado del alcance de los niños Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico. ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Certificado Nº 59.464

Laboratorios CASASCO S.A.I.C. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Organismo en su totalidad: dolor torácico, síncope, síndrome por discontinuación, escalofrios. - Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hipertensión agravada, hipoten-sión. Velocidad cardiaca y trastornos del ritmo - Arritmias, palpitaciones, Sistema nervioso central y periférico: ataxia, convulsiones, hipertonia, migraña, migraña agravada, contracciones musculares involuntarias, pares-

Piel y apéndices: prurito, rash, aumento de sudoración

etamol comprimidos en dosis individual y dosis repetida.

 Trastornos metabólicos y nutricionales: reducción ponderal, hipoglucemia.
 Trastornos psiquiátricos: amnesia, despersonalización, depresión, abuso de droga, inestabilidad emocional, alucinación, impotencia, paranoia, pensamientos anormales, alucinaciones, pesadillas, delirio, dependencia farmacológica. Trastomos de los hematies: anemia.
 Sistema respiratorio: disnea. Sistema urinario: albuminuria, trastornos de la micción, oliguria, retención

tesia, estupor, vértigo, amnesia, síncope, trastornos del habla.
- Sistema gastrointestinal: disfagia, melena.
- Trastornos de audición y vestibulares: tinnitus
- Sistema hepático y biliar: alteraciones de la función hepática normal.

casos raros (≥ 1/1.000 a <1/1.000), reacciones alergicas con sinionas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Casos raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000); alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria. motora y depresion respiratoria.

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

nados con la administración de tramadol o paracetamol: Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular,

pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y sintomas inusuales del SNC.

casos de discrasias sanguineas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina. En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves en la piel como dermatitis alérgica, erupción, prurito, urticaria, edema, Síndrome de Steve Johnson,

Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado

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

náuseas, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y en raras instancias, alucinaciones. La experiencia clínica sugiere que los sintomas

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

intencional como no intencional de tramadol. Paracetamol Serias consecuencias potenciales de sobredosis con paracetamol son: necrosis centro-lobular hepática e insuficiencia hepática grave. También pueden ocurrir necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos de coagulación. Los síntomas tempranos después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar

Paracetamol

de protrombina.

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

Estos pueden incluir ansiedad, sudoración, insomnio, temblores, dolor,

SOBREDOSIFICACIÓN

Trastornos de la visión: visión borrosa, miosis, midriasis Exploraciones complementarias: aumento de transaminasas. Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacio-

Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal. Pueden originarse: síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastroin-

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

Casos raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000): reacciones alérgicas con síntomas

necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantémicas generalizada aguda. ABUSO DE DROGA Y DEPENDENCIA

medicación combinada con apoyo sintomático.

testinales, Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con clorhidrato de tramadol son: ataques de

por discontinuación pueden ser aliviados mediante la reinstitución de la terapia con opiáceos, seguido de una reducción gradual de la dosis de la

Las consecuencias serias de sobredosis son: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria. Se ha informado sobre casos fatales durante estudios post-marketing, asociado tanto con sobredosis

general. La evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática puede no

I CASASCO

Tramadol es un inductor suave de vías metabólicas de droga seleccionada, Los pacientes que toman carbamazepina pueden presentar un efecto analgésico significativamente reducido de tramadol debido a que carbamazepina aumenta el metabolismo de tramadol y, debido al riesgo de convul-siones asociado con tramadol, no se recomienda la administración concomi-Uso con Agonistas antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazoci-

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

Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible tras la sobredosis, para medir la contracción plasmática de

Hechos adversos seleccionados que ocurren en menos del 1%.
Lo siguiente enumera reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron con una incidencia menor al 1% en ensayos clínicos con tramadol/paracetamol.

E-4588-01 / D4917 / Act : 11/2021