

Tacraf Plus[®]

Dexketoprofeno 25 mg + Tramadol clorhidrato 75 mg

Comprimidos recubiertos.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA-INDUSTRIA ARGENTINA.

COMPOSICIÓN.

Dexketoprofeno (como Trometamol) 25 mg, Tramadol clorhidrato 75 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH101 179,7 mg, Almidón de maíz pregelatinizado 29,2 mg, Croscarmelosa sódica 21,9 mg, Dióxido de silicio coloidal anhidro 3,65 mg, Estearil Fumarato de sodio 3,65 mg, Opadry II 85F28751 blanco* 7,3 mg.

*Contenido de Opadry II 85F28751 blanco: Alcohol polivinílico, Talco, Dióxido de titanio, Polietilenglicol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Opiode en combinación con analgésicos no opioides. CÓDIGO ATC: N02AJ14.

INDICACIONES.

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de Tramadol y Dexketoprofeno.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Mecanismo de acción

Dexketoprofeno es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (MO1AE).

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperoxidos cíclicos, las PGG2 y PGH2, que dan lugar a las prostaglandinas PGE1, PGE2, PGF2 y PGD2, así como a la prostaciclina PGI2 y a los tromboxanos (TxA2 y TxB2). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el Dexketoprofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2.

Tramadol Clorhidrato es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Es un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opioides μ - δ - y κ - con mayor afinidad por los receptores μ . Su actividad como opiáceo es debida a una baja afinidad de unión de los receptores opiáceos μ - con el compuesto de origen y de una alta afinidad de unión de éstos con el metabolito O-desmetilado M1.

En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente como analgésico que Tramadol y 200 veces más potente en la afinidad de unión a receptores μ . En varios estudios en animales, únicamente se ha antagonizado parcialmente la analgesia inducida por Tramadol con el opiáceo antagonista naloxona. La contribución relativa a la analgesia humana de ambos compuestos, Tramadol y M1,

depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto.

Como otros opiáceos analgésicos, se ha demostrado que Tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina in vitro. Estos mecanismos pueden contribuir de manera independiente al perfil analgésico general de Tramadol.

Tramadol tiene un efecto antitussivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de Tramadol no tienen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de Tramadol es de 1/10 (uno de diez) a 1/6 (uno de seis) respecto a morfina.

Propiedades farmacodinámicas

Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre los principios activos durante ambos modelos de inflamación, agudo y crónico, y sugieren que dosis más bajas de cada principio activo permiten obtener efecto analgésico.

Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de Dexketoprofeno y Tramadol no tiene efectos en los parámetros farmacocinéticos de cualquiera de los dos componentes en sujetos sanos. En adultos sanos las concentraciones plasmáticas máximas de Dexketoprofeno y Tramadol se alcanzan en aproximadamente 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos) y en 1,6 a 2 horas, respectivamente.

Dexketoprofeno

Absorción

Después de la administración oral de Dexketoprofeno en humanos, la C_{max} se alcanza a los 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos).

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del Dexketoprofeno se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

Distribución

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación de Dexketoprofeno son 0,35 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99%), su volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg. En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del fármaco.

Biotransformación y eliminación

Tras la administración de dexketoprofeno, en orina sólo se obtiene el enantiómero S (+), demostrando que no se produce conversión al enantiómero R(-) en humanos. La principal vía de eliminación para el Dexketoprofeno es la glucucronoconjugación seguida de excreción renal.

Tramadol

Absorción

Tras la administración oral, se absorbe más del 90% de Tramadol. El valor medio de biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de comida.

La diferencia entre el Tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debido a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso máximo tras la administración oral es de un 30%.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular (V_d, μ = 203±40l). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 20%.

Después de la administración de una dosis oral única de Tramadol 100 mg en forma de cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables dentro de aproximadamente 15 a 45 minutos, con un valor medio de C_{max} de 280 a 208 mcg/L y de T_{max} de 1,6 a 2 horas.

Distribución

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se encuentran cantidades



muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

Metabolismo o Biotransformación

La metabolización de Tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante N-desmetilación y O-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetilTramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetilTramadol es de 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2}$ (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de Tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de Tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de Tramadol o de su metabolito activo.

Eliminación

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2}$ es aproximadamente 6h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es de 13,3±4,9 h (Tramadol) y 18,5±9,4 h (O-desmetilTramadol), y en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron 11±3,2 h y 16,9±3, y en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Linealidad/ No linealidad

El perfil farmacocinético de Tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100-300 ng/ml.

DATOS PRECLÍNICOS.

Según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas, los datos preclínicos con la combinación no muestran riesgos especiales para humanos.

La combinación de Dextetoprofeno y Tramadol no tuvo efecto significativo sobre el sistema cardiovascular según lo evaluado en los test in vivo e in vitro. Se observó un efecto sobre el tránsito gastrointestinal menor con la combinación en comparación con Tramadol solo.

En un estudio de toxicidad crónica en ratas de 13 semanas, se observó un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 6 mg/kg/día para Dextetoprofeno y 36 mg/kg/día para Tramadol (a las dosis más altas probadas), cuando se administran tanto individualmente como en combinación (correspondiendo a exposiciones basadas en AUC a las dosis únicas del NOAEL de 25.10 veces y 1.38 veces la exposición humana a Dextetoprofeno y Tramadol, respectivamente, a una única dosis clínica de 25 mg de Dextetoprofeno y 75 mg de Tramadol).

No se observaron nuevas toxicidades a diferencia de lo anteriormente descrito para Dextetoprofeno o Tramadol.

Dextetoprofeno

Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad en la reproducción e inmunofarmacología, no mostraron riesgos especiales en humanos. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 3 mg/kg/día. A dosis altas, el efecto adverso más observado

fue erosiones gastrointestinales y úlceras que se desarrollaron de manera dosis-dependiente.

La sustancia activa Dextetoprofeno trometamol muestra un riesgo medioambiental para las algas.

Tramadol

En exploraciones hematológicas, clínico-químicas e histológicas de la administración oral y parenteral repetida de Tramadol en ratas y perros durante 6 a 26 semanas y la administración oral en perros durante 12 semanas, no mostraron evidencias de ningún cambio relacionado con las sustancias. Sólo se produjeron manifestaciones del sistema nervioso central tras dosis altas, considerablemente por encima del rango terapéutico: inquietud, salivación, convulsiones y reducción de ganancia de peso. Ratas y perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg del peso corporal, respectivamente. Los perros toleraron dosis rectales de 20 mg/kg del peso corporal sin ninguna reacción.

En ratas, dosis de Tramadol de más de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las presas y aumentó la mortalidad neonatal. El retraso en el desarrollo producido en las crías se manifestó en forma de trastornos de osificación y el retraso en la apertura vaginal y los ojos. La fertilidad masculina no se vio afectada. Después de dosis más altas (a más de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa de embarazo reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las presas de más de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en la descendencia.

En algunos sistemas de estudio in vitro no hubo evidencia de efectos mutagénicos. Los estudios in vivo no mostraron tales efectos.

De acuerdo con los conocimientos adquiridos hasta el momento, Tramadol puede ser clasificado como no mutagénico.

Se han realizado estudios en ratas y ratones sobre el potencial tumorigénico de Tramadol Clorhidrato. El estudio en ratas no mostró evidencia de aumento en la incidencia de tumores relacionados con las sustancias. En el estudio en ratones se produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células hepáticas en animales machos (un estudio dosis-dependiente, aumento no significativo de más de 15 mg/kg) y un aumento en los tumores pulmonares en las hembras de todos los grupos de dosis (significativas, pero no dosis-dependientes).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película (correspondiendo a 75 mg de Tramadol clorhidrato y 25 mg de Dextetoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos con película al día (que corresponde a 225 mg de Tramadol clorhidrato y 75 mg de Dextetoprofeno).

TACRAF PLUS® está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto con película. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos (correspondiendo a 150 mg de Tramadol clorhidrato y 50 mg de Dextetoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos al día, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que TACRAF PLUS® debe usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un

número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos de TACRAF PLUS®) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar TACRAF PLUS® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos con película de TACRAF PLUS® (aclaramiento de creatinina 60-89 ml/min).

No se debe utilizar TACRAF PLUS® en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TACRAF PLUS® en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por ese motivo, no se debe utilizar TACRAF PLUS® en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral. TACRAF PLUS® se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento, por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas.

CONTRAINDICACIONES.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para Dextetoprofeno y Tramadol como principios activos independientes.

No se debe administrar Dextetoprofeno en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al Dextetoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes que presenta TACRAF PLUS®.
- Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- Reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- Pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- Pacientes con dispepsia crónica.
- Pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- Pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- Pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- Pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar Tramadol en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a Tramadol o a alguno de los excipientes presentes en TACRAF PLUS®.
- En intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótrópos.
- En pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días.
- En pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento.
- Depresión respiratoria grave.

TACRAF PLUS® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para Dextetoprofeno y

Tramadol como principios activos independientes

Dextetoprofeno

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Dextetoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con Dextetoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser reevaluada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con Dextetoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT),

también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de Dextetoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Dextetoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dextetoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de Dextetoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- Deshidratación
- Después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de Dextetoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en

el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de Dextetoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución Dextetoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINE, Dextetoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de TACRAF PLUS® en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar TACRAF PLUS® en niños y adolescentes.

Tramadol

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución. Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se excede considerablemente la dosis recomendada, ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con Tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, Tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar Tramadol en circunstancias excepcionales.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con Tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con Tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de TACRAF PLUS® y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de TACRAF PLUS® con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas.

Metabolismo del CYP2D6

El Tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7% de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores

ultrarápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación.

POBLACIÓN	PREVALENCIA%
Africana/etíope	29%
Áfroamericana	3,4% a 6,5%
Asiática	1,2% a 2%
Caucásica	3,6% a 6,5%
Griega	6,0%
Húngara	1,9%
Europea del norte	1% a 2%

Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que Tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre Tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria

No se recomienda el uso de Tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES.

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de TACRAF PLUS®. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificadas para Dextetopropeno y Tramadol como principios activos independientes.

Dextetopropeno

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del Dextetopropeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden

alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con Dextetopropeno.

- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución del su aclaramiento renal.
- Hidantoínas (incluyendo fenitoína) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: el Dextetopropeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina Dextetopropeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de Dextetopropeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hipopotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre.

- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.

- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.

- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.

- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.

- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.

- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dextetopropeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronooconjugación y requiere un ajuste de dosis del Dextetopropeno.

- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.

Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce

la eficacia de la interrupción médica del embarazo.

- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Tramadol

Asociaciones no recomendadas:

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.
- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con Tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con Tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

Asociaciones que requieren precaución:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).
- El uso terapéutico concomitante de Tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertensión y temperatura corporal > 38 °C y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.
- El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante.

Asociaciones a tener en cuenta:

- La administración concomitante de Tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).
- La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético

antagonista 5-HT₃ ondansetrón, ha incrementado el requerimiento de Tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de Tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA.

Embarazo

No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Tramadol Clorhidrato + Dextketoprofeno trometamol. En los estudios clínicos publicados, incluidos en esta sección, no se ha establecido un perfil de seguridad de Tramadol Clorhidrato + Dextketoprofeno trometamol durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para Dextketoprofeno y Tramadol como principios activos independientes.

Dextketoprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastroquistas después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado Dextketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a:

- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Tramadol

Estudios con Tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos.

Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de Tramadol en el embarazo humano.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Considerando lo anterior, TACRAF PLUS® está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de TACRAF PLUS® en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para Dextketoprofeno y Tramadol como principios activos independientes.

Dextketoprofeno

Se desconoce si el Dextketoprofeno se excreta en la leche materna.

Tramadol

Se encuentran pequeñas cantidades de Tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana. Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de Tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse Tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de Tramadol. Considerando lo anterior, TACRAF PLUS® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Como otros AINE, el uso de Dextetoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS.

Los efectos conocidos para los componentes de TACRAF PLUS® de forma independiente, aplican a la combinación fija de los mismos.

Dextetoprofeno

La influencia de TACRAF PLUS® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, debido a la posible aparición de mareos o somnolencia.

Tramadol

Tramadol puede causar efectos como somnolencia y mareos, incluso si se usa de acuerdo a las instrucciones de uso. Por ese motivo, puede perjudicar las reacciones de los conductores y operarios de máquinas.

Esto sucede particularmente en combinación con otras sustancias psicotropas y con alcohol.

REACCIONES ADVERSAS.

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con los estudios clínicos realizados con Dextetoprofeno Trometamol + Tramadol Clorhidrato y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de Dextetoprofeno y Tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$ Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $<1/100$ Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$ Muy raras: $< 1/10.000$

Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles

CLASIFICACIÓN MedDRA POR SISTEMA DE ORGANOS	REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA		
		Tramadol Clorhidrato 75 mg + Dextetoprofeno Trometamol 25 mg	Dextetoprofeno	Tramadol
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente		
	Neutropenia		Muy rara	
	Trombocitopenia		Muy rara	

Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)		Muy rara	Rara
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.		Muy rara	Rara
	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara
	Disminución del apetito		Rara	
	Hipoglucemia			Desconocida
Trastornos psiquiátricos	Hipopotasemia	Poco frecuente		
	Ansiedad		Poco frecuente	Rara
	Trastornos cognitivos			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Estado de confusión			Rara
	Dependencia			Rara
	Alucinaciones			Rara
	Insomnio		Poco frecuente	
	Alteración del ánimo			Rara
	Pesadillas			Rara
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
	Alteración del sueño			Rara
	Coordinación anormal			Rara
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
	Epilepsia			Rara
Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
Trastornos oculares	Contracciones musculares involuntarias			Rara
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Sincope		Rara	Rara
	Temblor			Rara
Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida
	Miosis			Rara
	Edema periorbital	Poco frecuente		

Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradycardia			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	
	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente
	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Úlcera péptica con hemorragia		Rara	
	Úlcera péptica con perforación		Rara	
	Úlcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	

Trastornos hepatobiliares	Aumento de enzima hepática, incluyendo función alterada del riñón y un aumento de la Gamma-glutamil transferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)		Muy rara	
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara
Debilidad				Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
Retención urinaria			Rara	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		

	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC- p. ej., confusión, delirio, despersonalización, , pérdida del sentido la realidad, paranoia)			Rara/muy rara
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato Deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

Dexketoprofeno-Tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).

Dexketoprofeno

Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver Advertencias y precauciones). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica

(muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epiléptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de Tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con Tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos. Se deben considerar los datos notificados para Dexketoprofeno y Tramadol como principios activos independientes.

Síntomas

Dexketoprofeno

No se conoce la sintomatología después de una sobredosis de Dexketoprofeno. Se han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (sommnolencia, vértigo, desorientación y dolor de cabeza) con medicamentos que contienen Dexketoprofeno.

Tramadol

En caso de sobredosis de Tramadol, en principio, aparecen los mismos síntomas que con otros analgésicos que actúan a nivel central (opiáceos). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación de la conciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

Tratamiento

Dexketoprofeno: En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe iniciarse inmediatamente un tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de Dexketoprofeno, debería administrarse carbón activo en la primera hora posterior a la ingesta. El Dexketoprofeno puede eliminarse mediante diálisis.

Tramadol: Mantener despejadas las vías respiratorias (y evitar la aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentación animal, naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones. En estos casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación oral, se recomienda realizar una descontaminación gastrointestinal con carbón activo dentro de las dos horas posteriores a la ingesta de Tramadol.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de Tramadol sérico. Por

Lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por Tramadol.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247 Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital General de Agudos J. A. Fernandez Tel.: (011) 4808-2655 Centro de Asistencia Toxicología La Plata Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN.

Envases conteniendo 2 y 20 comprimidos recubiertos.

Tacraf Plus®

Dexketoprofeno 25 mg

+ Tramadol clorhidrato 75 mg

Comprimidos recubiertos.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA-INDUSTRIA ARGENTINA.

Lea la Información para el Paciente que acompaña el producto TACRAF PLUS® comprimidos recubiertos antes de comenzar a utilizarlo y cada vez que necesite un nuevo envase. Puede haber nueva información. El folleto no reemplaza la consulta médica sobre su condición o sobre su tratamiento.

Este medicamento le ha sido prescripto únicamente a usted. No le dé a nadie más ni lo use para otras enfermedades.

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto

- **Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.**
- **Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico.**
- **Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aun si sus síntomas son iguales a los suyos.**
- **Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.**

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. **Qué es TACRAF PLUS® y para qué se utiliza.**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a tomar TACRAF PLUS®.**
3. **Cómo tomar TACRAF PLUS®.**
4. **Posibles efectos adversos.**
5. **Conservación de TACRAF PLUS®.**
6. **Información adicional.**

1. QUÉ ES TACRAF PLUS® Y PARA QUÉ SE UTILIZA.

TACRAF PLUS® contiene los principios activos Tramadol Clorhidrato y Dexketoprofeno. Tramadol Clorhidrato es un analgésico perteneciente al grupo de los opioides que actúan en el sistema nervioso central. Alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas del cerebro y de la médula espinal. Dexketoprofeno es un analgésico perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

TACRAF PLUS® se utiliza para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en adultos.

Debe consultar a un médico si no se siente mejor o si empeora.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TACRAF PLUS®.

No tome TACRAF PLUS®:

- Si es alérgico (hipersensible) al Dextetoprofeno, al Tramadol Clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico al ácido acetilsalicílico o a otro AINE
- Si ha sufrido ataques de asma, rinitis alérgica aguda (un período corto de inflamación de la mucosa de la nariz), pólipos nasales (formaciones carnosas en el interior de la nariz debido a la alergia), urticaria (erupción en la piel), angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar) o sibilancias en el pecho tras haber tomado ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Si ha sufrido reacciones fotoalérgicas o fototóxicas (forma especial de enrojecimiento o de quemaduras de la piel expuesta a la luz solar) durante la toma de ketoprofeno (un AINE) o fibratos (medicamentos usados para reducir los niveles de grasas en sangre).
- Si tiene úlcera péptica, hemorragia de estómago o de intestino o si ha sufrido en el pasado hemorragia, ulceración o perforación de estómago o de intestino, incluyendo si es debido al uso previo de AINEs.
- Si tiene problemas digestivos crónicos (p. ej., indigestión, ardor de estómago)
- Si tiene enfermedad inflamatoria crónica del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
- Si tiene insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal moderada a grave o insuficiencia hepática grave
- Si tiene trastornos hemorrágicos o trastornos de la coagulación de la sangre
- Si está gravemente deshidratado (ha perdido mucho líquido corporal) debido a vómitos, diarrea o consumo insuficiente de líquidos
- Si tiene intoxicación aguda por alcohol, pastillas para dormir, analgésicos, o medicamentos que afecten al estado de ánimo y a las emociones
- Si también está tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ciertos medicamentos usados para el tratamiento de la depresión) o si los ha tomado en los últimos 14 días antes de iniciar el tratamiento con este medicamento (ver "Uso de TACRAF PLUS® con otros medicamentos")
- Si tiene epilepsia o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de estas crisis puede aumentar
- Si respira con dificultad
- Si está embarazada o en período de lactancia.

Advertencias y precauciones.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar TACRAF PLUS®:

- Si es alérgico o ha tenido problemas de alergia en el pasado;
- Si tiene enfermedades del riñón, del hígado o del corazón (hipertensión y/o insuficiencia cardíaca), así como retención de líquidos o ha sufrido alguna de estas enfermedades en el pasado;
- Si está tomando diuréticos;
- Si tiene problemas cardíacos, antecedentes de ataques cerebrales, o piensa que podría tener riesgo de sufrir estos trastornos (p. ej., si tiene la tensión arterial alta, diabetes, colesterol alto o es fumador) debe consultar este tratamiento con su médico. Los medicamentos como este se pueden asociar con un pequeño aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (infartos de miocardio) o un derrame cerebral. Cualquier riesgo es más probable que ocurra cuando se emplean dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado;
- Si es un paciente de edad avanzada: puede sufrir una mayor incidencia de efectos adversos (ver sección 4). Si estos ocurren, consulte a su médico inmediatamente;
- Si es una mujer con problemas de fertilidad: Este medicamento puede afectar a su fertilidad por lo que no debe tomarlo si está planeando quedarse embarazada o si se está sometiendo a estudios de fertilidad;
- Si sufre un trastorno en la producción de sangre y células sanguíneas;

- Si tiene lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo (enfermedades del sistema inmunitario que afectan al tejido conectivo);
- Si ha sufrido en el pasado enfermedad inflamatoria crónica del intestino (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn);
- Si sufre o ha sufrido en el pasado trastornos estomacales o intestinales;
- Si tiene varicela, ya que excepcionalmente los AINE pueden agravar la infección;
- Si está tomando otros medicamentos que aumenten el riesgo de úlcera péptica o sangrado, por ejemplo, corticosteroides orales, algunos antidepresivos (del tipo ISRS, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina), agentes que previenen la formación de coágulos como aspirina o anticoagulantes tipo warfarina. En estos casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento: podría ser que su médico le recetase un medicamento adicional para proteger su estómago;
- Si está tomando otros medicamentos que contengan las mismas sustancias activas que este medicamento, no sobrepase la dosis máxima diaria de Dextetoprofeno o Tramadol;
- Si piensa que tiene adicción a otros analgésicos (opioides);
- Si tiene alteraciones de la conciencia (si siente que va a desmayarse);
- Si está en estado de shock (un signo de ese estado puede ser el sudor frío);
- Si tiene un aumento de presión cerebral (posiblemente tras una lesión o enfermedad cerebral);
- Si tiene dificultad para respirar;
- Si padece porfiria.

Tramadol puede provocar adicción física y psicológica. Cuando se toma tramadol durante un período de tiempo prolongado, su efecto puede disminuir, siendo necesario tomar dosis mayores (desarrollo de tolerancia). En pacientes con tendencia al abuso de medicamentos o aquellos con dependencia a medicamentos, se debe llevar a cabo el tratamiento con TACRAF PLUS® sólo durante periodos cortos de tiempo y bajo estricto control médico.

Informe a su médico si aparece alguno de estos problemas durante el tratamiento con TACRAF PLUS® o si aparecieron en el pasado.

Antes de utilizar TACRAF PLUS®.

Hay algunos medicamentos que no deben tomarse conjuntamente y otros que pueden requerir un ajuste de dosis si se toman con TACRAF PLUS®.

Informe siempre a su médico si, además de TACRAF PLUS® está tomando alguno de los medicamentos siguientes

Asociaciones con TACRAF PLUS® no recomendadas:

- Ácido acetilsalicílico, corticosteroides u otros medicamentos antiinflamatorios
- Warfarina, heparina u otros medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos
- Lítio, utilizado para tratar algunas alteraciones del estado de ánimo
- Metotrexato, utilizado para la artritis reumatoide y el cáncer
- Hidantoínas y fenitoína, utilizados para la epilepsia
- Sulfametoxazol, utilizado para las infecciones bacterianas
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (medicamentos para el tratamiento de la depresión).

Asociaciones con TACRAF PLUS® que requieren precaución:

- Inhibidores de la ECA, diuréticos, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II, utilizados para el control de la presión arterial elevada y trastornos cardíacos
- Pentoxifilina, utilizados para tratar úlceras venosas crónicas
- Zidovudina, utilizada para tratar infecciones virales
- Clorpropamida y glibenclámda, utilizados para la diabetes
- Antibióticos aminoglucósidos, usados para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Asociaciones con TACRAF PLUS® a tener en cuenta:

- Quinolonas (p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina) utilizados para infecciones bacterianas

- Ciclosporina o tacrolimus, utilizados para tratar enfermedades del sistema inmunitario y en trasplantes de órganos
- Estreptoquinasa y otros medicamentos trombolíticos y fibrinolíticos; es decir, medicamentos utilizados para deshacer coágulos
- Probenecid, utilizado para la gota
- Digoxina, utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica
- Mifepristona, utilizado para la interrupción del embarazo
- Antidepresivos del tipo Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)
- Antiagregantes plaquetarios utilizados para reducir la agregación plaquetaria y la formación de coágulos
- Tenofovir, deferasirox, pemetrexed.

El efecto analgésico de tramadol puede verse reducido y el tiempo de acción disminuido si también toma medicamentos que contengan:

- Carbamazepina (para ataques epilépticos)
- Buprenorfina, nalbupina, o pentazocina (analgésicos)
- Ondansetron (previene las náuseas)

El riesgo de efectos adversos aumenta:

- Si toma tranquilizantes, pastillas para dormir, otros analgésicos como la morfina y la codeína (también como medicamento para la tos), o alcohol mientras esté tomando TACRAF PLUS®. Puede sentir sueño o sentir que podría desmayarse. Consulte a su médico si esto ocurre.
- Si está tomando medicamentos que puedan provocar convulsiones (ataques), como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de padecer un ataque puede aumentar si toma TACRAF PLUS® al mismo tiempo. Su médico le informará si TACRAF PLUS® es adecuado para usted.
- Si está tomando ciertos antidepresivos. TACRAF PLUS® puede interactuar con estos medicamentos y puede experimentar síntomas como contracciones musculares rítmicas involuntarias (incluyendo los músculos que controlan el movimiento de los ojos), agitación, sudoración excesiva, temblores, exageración de los reflejos, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal superior a 38°C.
- Si toma anticoagulantes (medicamentos para fluidificar la sangre), p.ej., warfarina junto con este medicamento. El efecto de estos medicamentos puede afectar a la coagulación y pueden producirse hemorragias.

Toma de TACRAF PLUS® con alcohol

No tome alcohol durante el tratamiento con TACRAF PLUS® ya que puede aumentar el efecto del medicamento.

Información adicional sobre poblaciones especiales.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

El uso de TACRAF PLUS® está contraindicado en el embarazo así como durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas.

TACRAF PLUS® puede afectar su habilidad para conducir y para usar máquinas, dado que puede provocar mareos, visión borrosa o somnolencia como efectos adversos al tratamiento. Esto sucede, principalmente, cuando se toma TACRAF PLUS® con medicamentos que afectan al estado de ánimo y a las emociones, o cuando se toma con alcohol.

Si se ve afectado, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

3. CÓMO TOMAR TACRAF PLUS®.

TACRAF PLUS® se administra por vía oral.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis de TACRAF PLUS® que necesite puede variar, dependiendo del tipo, intensidad y duración del dolor. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar al día y durante cuánto tiempo.

La dosis recomendada es, en general, de 1 comprimido recubierto con película (que corresponde a 75 mg de Tramadol Clorhidrato y 25 mg de Dextetoprofeno) cada 8 horas, sin sobrepasar los 3 comprimidos recubiertos con película al día (que corresponde a 225 mg de Tramadol Clorhidrato y 75 mg de Dextetoprofeno) y sin exceder los 5 días de tratamiento..

Uso en niños y adolescentes.

TACRAF PLUS® no es adecuado para niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada.

Si tiene 75 años o más, su médico podría recomendarle prolongar el intervalo de dosificación, ya que su cuerpo puede eliminar más lentamente el medicamento.

Pacientes con enfermedad (insuficiencia) hepática o renal grave/diálisis:

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal grave no deben tomar TACRAF PLUS®.

En caso de disfunción renal, si en su caso la insuficiencia es leve, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

En caso de disfunción hepática, si en su caso la insuficiencia es leve o moderada, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

Trague el comprimido con una cantidad suficiente de líquido (preferiblemente con un vaso de agua).

Los alimentos retrasan la absorción de TACRAF PLUS®, tome el comprimido al menos 30 minutos antes de las comidas para una acción más rápida.

Si toma más TACRAF PLUS® del que debe.

Si ha tomado demasiado medicamento, informe inmediatamente a su médico o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano o llame al Servicio de Información Toxicológica, indicando el medicamento y la cantidad tomada. Por favor, recuerde llevar siempre con usted el estuche de la medicación o este prospecto.

Los síntomas de sobredosis de este medicamento son:

- Vómitos, pérdida de apetito, dolor de estómago, somnolencia, mareo/sensación de vértigo, desorientación, dolor de cabeza (por Dextetoprofeno).
- Contracción de las pupilas, vómitos, fallo cardíaco, pérdida de la consciencia, convulsiones y dificultad al respirar (por Tramadol).

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247 Hospital Dr. Alejandro Posadas.

Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital General de Agudos J. A. Fernández Tel.: (011) 4808-2655

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

Si olvidó tomar TACRAF PLUS®.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis cuando proceda (de acuerdo con la sección 3. Como tomar TACRAF PLUS®).

Si interrumpe el tratamiento con TACRAF PLUS®.

Generalmente, no se esperan efectos posteriores tras la suspensión del tratamiento con TACRAF PLUS®.

Sin embargo, en raras ocasiones, los pacientes que han estado tomando TACRAF PLUS® durante algún tiempo pueden sentir malestar si dejan de tomarlo repentinamente. Pueden sentir agitación, ansiedad, nerviosismo o temblores, confusión, hiperactividad, tener dificultad para dormir y trastornos intestinales o de estómago. Raramente, las personas pueden sufrir ataques de pánico, alucinaciones,

delirios, paranoia o sentir pérdida de la identidad. Pueden experimentar percepciones inusuales como picaazón, hormigueo e insensibilidad, zumbido en los oídos (tinnitus). Muy raramente se han observado otros síntomas inusuales tales como confusión, delirio, sensación de estar alejado de uno mismo (despersonalización), cambio de percepción de la realidad (desrealización), ilusiones de persecución (paranoia). Por favor, consulte con su médico si experimenta alguno de estos efectos tras dejar de tomar TACRAF PLUS®.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.

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

Los posibles efectos adversos se detallan a continuación en función de la posibilidad de que ocurran. Debe acudir a un médico inmediatamente si experimenta síntomas de reacción alérgica como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta, y/o dificultad de tragar o urticaria junto con dificultad para respirar.

Deje de usar TACRAF PLUS® si experimenta erupción cutánea, cualquier lesión dentro de la boca o en las membranas mucosas, o cualquier signo de alergia.

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más 1 de cada 10 personas): Náuseas/ malestar, Mareo.

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas): Vómitos, Dolor de estómago, Diarrea, Problemas digestivos, Dolor de cabeza, Somnolencia, fatiga, Estreñimiento, Sequedad de boca, Aumento de la sudoración.

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): Aumento del número de plaquetas, Efectos en el corazón y en la circulación sanguínea (latidos del corazón fuerte, latidos del corazón rápidos, sensación de desmayo o colapso), presión arterial baja. Estos efectos adversos pueden aparecer especialmente cuando los pacientes están en posición vertical o bajo tensión física, Presión arterial elevada o muy elevada, Inflamación en la laringe (edema de laringe), Niveles bajos de potasio en sangre, Alteraciones psicóticas, Inflamación alrededor de los ojos, Respiración superficial o lenta, Sensación de malestar, Sangre en orina, Sensación de movimiento giratorio, Falta de sueño o dificultad para dormir, Nerviosismo/ansiedad, Sofocos, Flatulencias, Cansancio, Dolor, Sensación de fiebre o escalofríos, sensación general de malestar, Resultados analíticos de sangre alterados, sensación de urgencia de vómito (tener arcadas), Sensación de presión o hinchazón en el estómago, Inflamación del estómago, Reacciones cutáneas (p.ej., picor, erupción), Hinchazón de la cara.

Efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): Inflamación de los labios y la garganta, Úlcera péptica, perforación de úlcera péptica o sangrado, que puede manifestarse con vómitos de sangre o deposiciones negras, Trastornos de la próstata, Inflamación del hígado (hepatitis), daño hepático, Insuficiencia renal aguda, Latido del corazón lento, Ataques epilépticos, Reacciones alérgicas/anafilácticas (p.ej., dificultad para respirar, sibilancias, inflamación de la piel) y shock (fallo circulatorio repentino), Pérdida de la consciencia transitoria (sincope), Alucinaciones, Retención de líquidos e hinchazón de tobillos, Pérdida o cambios en el apetito, Acné, Dolor lumbar, Necesidad de orinar frecuentemente, o menos de lo normal, con dificultad o con dolor, Trastornos menstruales, Sensaciones anormales (p.ej., picor, hormigueo, pérdida de sensibilidad), Temblor, espasmos musculares, movimientos descoordinados, debilidad muscular, Confusión, Trastornos del sueño y pesadillas, Alteraciones en la percepción, Visión borrosa, contracción de la pupila, Falta de aire.

Pueden aparecer efectos adversos psicológicos tras el tratamiento con TACRAF PLUS®. La intensidad y naturaleza de los mismos puede cambiar (en función de la personalidad del paciente y la duración del tratamiento):

- Cambios en el estado de ánimo (principalmente euforia y ocasionalmente irritación)

- Cambios en la actividad (enlentecimiento, aunque en ocasiones aumento de la actividad)
- Pérdida de consciencia

Pérdida de capacidad decisiva, que puede ocasionar errores en el juicio. Se han notificado casos de empeoramiento del asma.

Puede aparecer dependencia si se toma TACRAF PLUS® durante un período largo de tiempo, aunque el riesgo es muy bajo. Pueden aparecer signos de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento repentinamente (ver "Si interrumpe el tratamiento con TACRAF PLUS®").

Se han notificado casos de ataques epilépticos principalmente al administrar dosis altas de tramadol o cuando tramadol se toma conjuntamente con otros medicamentos que puedan provocarlos.

Muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): Inflamación del páncreas, Problemas de riñón, Reducción del recuento de células sanguíneas (neutropenia), Reducción de plaquetas en sangre (trombocitopenia), Úlceras en la piel, boca, ojos y zonas genitales (síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell), Dificultad en la respiración debido al estrechamiento de las vías respiratorias, Zumbidos en los oídos (tinnitus), Piel sensible, Sensibilidad a la luz.

Desconocidas (frecuencia no estimable a partir de los datos disponibles): Alteraciones en el habla, Dilatación extrema de las pupilas, Disminución de los niveles de azúcar en sangre.

Informe a su médico inmediatamente si nota algún efecto adverso de tipo gastrointestinal al inicio del tratamiento (p. ej., dolor o ardor de estómago o sangrado), si previamente ha sufrido alguno de estos efectos adversos debido a un tratamiento prolongado con antiinflamatorios, y especialmente si usted es un paciente de edad avanzada.

Los efectos adversos más comunes durante el tratamiento con TACRAF PLUS® son náuseas y mareo, que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.

Durante el tratamiento con AINE, se han notificado casos de retención de líquidos e hinchazón (especialmente en tobillos y piernas), aumento de la presión sanguínea e insuficiencia cardiaca.

Los medicamentos como TACRAF PLUS® pueden asociarse con un pequeño aumento de riesgo de sufrir un ataque cardíaco o ataque cerebral.

En pacientes con trastornos del sistema inmune que afectan al tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo), los medicamentos antiinflamatorios pueden raramente causar fiebre, dolor de cabeza y rigidez de nuca.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la *Página Web de la ANMAT*: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE TACRAF PLUS®.

Se aconseja conservar este medicamento en su envase original a una temperatura menor de 30°C y protegido de la luz.

No utilice TACRAF PLUS® después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Mantenga TACRAF PLUS® comprimidos recubiertos y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL.

A veces los medicamentos se prescriben para condiciones que no se mencionan en los prospectos con Información para el Paciente. No utilice TACRAF PLUS® para una condición para la cual no se lo haya prescripto.

Este prospecto sintetiza la información más importante sobre TACRAF PLUS®. Si Ud. desea obtener más información hable con su médico. Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre TACRAF PLUS® que está destinada a los profesionales.

¿Cuáles son los ingredientes que componen TACRAF PLUS®?

Principios activos: Dextetoprofeno (como trometamol) y Tramadol Clorhidrato.

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH101, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Sílica coloidal anhidra, Estearil Fumarato de sodio y Opadyll 85F28751 blanco.

Presentaciones: Envases conteniendo 2 y 20 comprimidos recubiertos.

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

CONSERVAR ESTE MEDICAMENTO EN SU ENVASE ORIGINAL A UNA TEMPERATURA MENOR DE 30°C Y PROTEGIDO DE LA LUZ. MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.761.

Elaborado en Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Telma M. Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



ENERO 2023
4023-01