

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diliban Retard 75 mg/650 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 75 mg de hidrocloreuro de tramadol y 650 mg de paracetamol.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 0,09 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de liberación prolongada de forma ovalada biconvexa y con dos capas, formados por una capa de liberación inmediata (melocotón claro) y una capa de liberación prolongada (blanco o casi blanco).

Los comprimidos tienen grabado “DDS 082” en la cara de la capa de color melocotón claro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Diliban Retard comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso en adultos y adolescentes de más de 12 años.

La utilización de Diliban Retard 75 mg/650 mg deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

La utilización de Diliban Retard deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Se recomienda una dosis inicial de uno o dos comprimidos de Diliban Retard (equivalente a 75 mg o 150 mg de hidrocloreuro de tramadol y a 650 mg o 1.300 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin superar los cuatro comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol) al día.

El intervalo entre dosis no deberá ser menor de doce horas.

Diliban Retard no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver sección 4.4). Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con

Diliban Retard como resultado de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar si es necesaria la continuación del tratamiento.

#### Población pediátrica (menores de 12 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Diliban Retard en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

#### Población de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años), puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente. Se recomienda un seguimiento continuo de la dosis en esta población.

#### Insuficiencia renal y diálisis

En pacientes con insuficiencia renal, 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.

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de Diliban Retard en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min). Sin embargo, en casos de insuficiencia renal moderada cuando el beneficio potencial supera el riesgo, un aumento en el intervalo de dosificación deberá ser cuidadosamente considerado. Se recomienda una observación continua de estos pacientes.

Debido a que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, generalmente no es necesaria la administración postdiálisis con objeto de mantener la analgesia.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia 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.

No se ha estudiado el uso de Diliban Retard en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática grave el uso de Diliban Retard está contraindicado (ver sección 4.3). No se recomienda el uso de Diliban Retard en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de insuficiencia hepática moderada cuando el beneficio potencial supera el riesgo, un aumento en el intervalo de dosificación deberá ser cuidadosamente considerado. Deberá llevarse a cabo un seguimiento continuo de estos pacientes para evaluar si el tratamiento es apropiado (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni masticarse.

#### Objetivos del tratamiento e interrupción

Antes de iniciar el tratamiento con Diliban Retard, debe acordarse con el paciente una estrategia terapéutica que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan para su finalización, de acuerdo

con las pautas para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos,
- Diliban Retard no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa, o en un plazo inferior a dos semanas desde que se hayan dejado de tomar los mismos (ver sección 4.5),
- insuficiencia hepática grave,
- epilepsia no controlada con tratamiento (ver sección 4.4).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *Advertencias*

- En adultos, no se debe exceder la dosis máxima de 4 comprimidos de Diliban Retard. Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se deberá avisar a los pacientes de no exceder la dosis recomendada y de no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento que contenga paracetamol (incluyendo los medicamentos adquiridos sin receta médica) o hidrocloruro de tramadol, sin la recomendación de un médico.
- No se recomienda Diliban Retard en caso de insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $<10$  ml/min).
- El uso de Diliban Retard está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). No se recomienda Diliban Retard en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de insuficiencia hepática moderada cuando el beneficio potencial supere el riesgo, un aumento en el intervalo de dosificación deberá ser cuidadosamente considerado. Deberá llevarse a cabo un seguimiento continuo de estos pacientes para evaluar si el tratamiento es apropiado. Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica.
- No se recomienda Diliban Retard en insuficiencia respiratoria grave.
- Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
- Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con Diliban Retard cuando sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que recibían tramadol a los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados.
- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5).
- Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de Diliban Retard y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte.

Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir Diliban Retard concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que estén alerta ante estos síntomas (ver sección 4.5).

- Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámica en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de AMDAA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

#### *Trastornos respiratorios relacionados con el sueño*

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

#### *Insuficiencia suprarrenal*

En ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

#### *Síndrome serotoninérgico*

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

#### *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 <efectos adversos> de 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 ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población

Prevalencia %

|                   |               |
|-------------------|---------------|
| Africana/etíope   | 29 %          |
| Afroamericana     | 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>.

#### *Tolerancia y trastornos por uso de opiáceos (abuso y dependencia)*

La tolerancia, la dependencia física y psicológica y el trastorno por consumo de opiáceos (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opiáceos como Diliban Retard. El uso repetido de Diliban Retard puede conducir al trastorno por uso de opiáceos. Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de Diliban Retard puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar una TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el abuso de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Diliban Retard y durante el mismo, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y signos de TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Los pacientes deberán ser vigilados para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitudes de reposición demasiado tempranas). Esto incluye la revisión de opiáceos y psicofármacos concomitantes (como las benzodiacepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

#### *Precauciones especiales de empleo*

Diliban Retard se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la consciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

La sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.

Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides (ver sección 4.8).

En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nítrico aumentaba el recuerdo intra-operatorio. Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E110).

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

*Está contraindicado el uso concomitante con:*

- Inhibidores de la MAO no selectivos  
Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO A selectivos  
Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos  
Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO B selectivos  
Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.  
En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe de retrasarse 2 semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

*No se recomienda el uso concomitante con:*

- Alcohol  
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.  
Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Carbamacepina y otros inductores enzimáticos  
Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.
- Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)  
Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

*Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante:*

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos.

- Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en caso de sobredosis.
- Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados de opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.  
Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.  
El uso concomitante de Diliban Retard con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede dar lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
- Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:  
El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).
- Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de Diliban Retard y compuestos de tipo warfarina. Se recomienda, en estos casos, realizar controles periódicos del tiempo de protombina.
- Otros fármacos inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo de los metabolitos O-desmetilados activos. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada.
- Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por colestiramina.
- En un número limitado de estudios la aplicación pre o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.
- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado a acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis pirolutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No debe utilizarse durante el embarazo, debido a que Diliban Retard es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

- Datos relativos a paracetamol:  
Los resultados de los estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas no han demostrado que paracetamol tenga efectos perjudiciales a dosis recomendadas.  
Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

- Datos relativos a tramadol:  
Tramadol no debe utilizarse durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

### Lactancia

Diliban Retard no debe utilizarse durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

- Datos relativos a paracetamol:  
Paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. En los datos disponibles publicados, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen paracetamol como único principio activo.
- Datos relativos a tramadol:  
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.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Tramadol puede causar somnolencia o mareo, lo que puede verse aumentado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC). Si se produce, el paciente no debe conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol son náuseas, mareo y somnolencia, observadas en más del 10% de los pacientes.

A continuación se indican las posibles reacciones adversas y su frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )

Muy raras ( $<1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### *Trastornos psiquiátricos*

- Frecuentes: confusión, cambios de humor (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño
- Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia
- Raros: drogodependencia

### Vigilancia post-comercialización

- Muy raros: abuso

#### *Trastornos del sistema nervioso*

- Muy frecuentes: mareos, somnolencia
- Frecuentes: dolor de cabeza, temblores
- Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus (zumbido en los oídos)
- Raras: ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.
- Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico.

#### *Trastornos oculares*

- Raros: visión borrosa, miosis, midriasis.

#### *Trastornos cardiacos*

- Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, arritmia

#### *Trastornos vasculares*

- Poco frecuentes: hipertensión

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

- Poco frecuentes: disnea
- Frecuencia no conocida: hipo

#### *Trastornos gastrointestinales*

- Muy frecuentes: náuseas
- Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, dolor abdominal y diarrea, dispepsia, flatulencia
- Poco frecuentes: disfagia, melena

#### *Trastornos hepatobiliares*

- Poco frecuentes: incremento de las transaminasas hepáticas

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

- Frecuentes: sudor, prurito
- Poco frecuentes: reacciones dérmicas (p. ej., erupciones, urticaria)

#### *Trastornos renales y urinarios*

- Poco frecuentes: albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

- Poco frecuentes: escalofríos, sofocos, dolor torácico

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

- No conocidas: hipoglucemia, acidosis metabólica con déficit aniónico elevado.

#### Farmacodependencia

El uso repetido de Diliban Retard puede provocar drogodependencia, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de drogodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

#### Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto

Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de las siguientes reacciones adversas conocidas relacionadas con la administración de tramadol o paracetamol:

### **Tramadol**

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).
- La vigilancia tras la comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros: cambios del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.
- Pueden producirse efectos secundarios psíquicos tras la administración de tramadol que pueden variar individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios de humor (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal.
- Pueden producirse: síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. En raras ocasiones, si se interrumpe bruscamente el tratamiento con hidrocóloruro de tramadol pueden producirse: ataques de pánico, ansiedad aguda, alucinaciones, parestesia, tinnitus y alteraciones inusuales del SNC.

### **Paracetamol**

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.
- Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

En casos muy raros se han notificado reacciones cutáneas graves.

#### **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

Diliban Retard es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden incluir signos y síntomas de toxicidad de tramadol, de paracetamol o de ambos.

#### **Síntomas de sobredosis debidos a tramadol**

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados con los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

#### **Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol**

La sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. Pueden producirse

anormalidades en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse fallo renal agudo con necrosis tubular aguda incluso en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis.

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 adecuadamente por glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se une de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

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

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido  $\geq 150$  mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deberán ser sometidos a un lavado gástrico. Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales.

El antídoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Tramadol y paracetamol, Opioides combinados con otros analgésicos.. Código ATC: N02AJ13.

#### *Analgésicos*

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ , y  $\kappa$  con una mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de

noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina. Tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de un-décimo a un-sexto la de la morfina.

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del paracetamol se desconoce y puede implicar efectos centrales y periféricos.

Diliban Retard se posiciona como un analgésico de Clase II en la escala analgésica de la OMS y debe ser utilizado, por los médicos, de acuerdo a esto.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El tramadol es absorbido casi completamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente el 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza aproximadamente el 90%. Tras la administración oral de un comprimido de Diliban retard 75 mg/650 mg en ayunas, la concentración plasmática máxima de tramadol ( $296 \pm 61$  ng/ml) se alcanza después de 5 horas y la semivida de eliminación media ( $t_{1/2z}$ ) es de 6,8 horas.

Tras la administración de Diliban retard 75 mg/650 mg, la absorción oral de paracetamol es casi completa. Tras la administración oral de un comprimido de Tramadol/Paracetamol 75 mg /650 mg retard Labopharmen ayunas, la concentración plasmática máxima de paracetamol ( $8,9 \pm 2,2$  µg /ml) se alcanza en 1 hora y la semivida de eliminación media ( $t_{1/2z}$ ) es de 6,1 horas.

La administración oral de Tramadol/Paracetamol 75 mg/650 mg retard Labopharm con alimentos no tiene un efecto significativo sobre la concentración plasmática máxima o sobre la extensión de la absorción, tanto de tramadol como de paracetamol. Tramadol/Paracetamol 75 mg/650 mg retard Labopharm puede administrarse con independencia de las comidas.

### Distribución

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). La unión a proteínas plasmáticas es de un 20%.

Paracetamol parece distribuirse ampliamente por casi todos los tejidos excepto en el tejido adiposo. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,9 l/kg. Una porción relativamente pequeña (~ 20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas.

### Metabolismo o Biotransformación

Tramadol se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacto en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

Tramadol se metaboliza a través de O-desmetilación (catalizada por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1 se metaboliza además por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el profármaco. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol, y la contribución al efecto clínico no parece que cambie con dosificación múltiple. La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 que intervienen en la biotransformación del tramadol puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas fundamentales: la glucuronización y la sulfatación. La última vía se puede ver saturada rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) se metaboliza por el citocromo P450 a un producto intermedio activo (N-acetil-benzoquinoneimina), que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina tras la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito se ve aumentada.

### Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. Tras la administración de un comprimido de Diliban Retard la semivida de paracetamol es de aproximadamente 6 horas en adultos. La semivida de paracetamol es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante formación dosis dependiente de derivados glucuronoconjugados y sulfoconjugados. Menos del 9% del paracetamol se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha llevado a cabo ningún estudio preclínico con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutagénicos o sus efectos sobre la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en las proles de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en la rata en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el hombre. No se ha observado efecto teratogénico alguno con esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto se manifiesta por una disminución del peso fetal y un aumento de costillas supernumerarias. Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos ni el embrión ni en el feto.

Los resultados de las pruebas estándar de mutagenicidad no revelaron un riesgo genotóxico potencial asociado al uso de tramadol en el hombre.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo potencial para el hombre.

Estudios en animales con tramadol revelaron, a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal, asociada con toxicidad materna. No se vio afectado el funcionamiento, ni el desarrollo de la capacidad reproductiva de la descendencia. Tramadol atraviesa la placenta. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad tras la administración oral de tramadol en dosis de hasta 50 mg/kg en la rata macho y 75 mg/kg en la rata hembra.

Numerosas investigaciones mostraron que no existe evidencia de riesgo relevante de genotoxicidad de paracetamol a dosis terapéuticas (es decir, no-tóxica).

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes a dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Estudios en animales y numerosas experiencias en humanos no evidenciaron, hasta la fecha, toxicidad reproductiva.

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad de paracetamol para la reproducción y el desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Sílice anhidra coloidal  
Estearilfumarato de sodio  
Amarillo anaranjado S (E110)  
Fosfato de dialmidón hidroxipropilado (E1442)  
Copovidona  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Hipromelosa tipo 2208

#### Película de recubrimiento:

Polidextrosa  
Hipromelosa  
Talco  
Maltodextrina  
Triglicéridos de cadena media

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PE/PCTFE (Aclar®) con lámina de aluminio (con 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90 ó 100 comprimidos de liberación prolongada).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Avenida Tibidabo, 29  
08022 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

73638

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

16 Abril 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2025