

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clanderon 37,5 mg / 325 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 37,5 mg de hidrocloreuro de tramadol y 325 mg de paracetamol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Clanderon está indicado para el tratamiento sintomático del dolor de moderado a intenso.

El uso de Clanderon deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol (ver sección 5.1).

Clanderon está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

La utilización de Clanderon deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol ver sección 5.1).

La dosis se debe ajustar a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente.

Se recomienda una dosis inicial de 75 mg de tramadol y 650 mg de paracetamol. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol al día. El intervalo entre dosis no deberá ser menor de 6 horas.

Clanderon no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con Clanderon 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 necesario la continuación del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Clanderon no se han establecido en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Por lo general, no es necesario ajustar la dosis a los pacientes de hasta 75 años, aunque debe tenerse en cuenta que la vida media de eliminación de tramadol se incrementó en un 17 % después de la administración por vía oral. En pacientes mayores de 75 años, se recomienda que el intervalo mínimo entre dosis no sea superior a 6 horas, debido a la presencia de tramadol.

Insuficiencia renal/ diálisis

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de Clanderon en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml / min). En los casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml / min), la dosis debe aumentarse en intervalos de 12 horas. Como tramadol se elimina solo por hemodiálisis o por hemofiltración muy lentamente, la administración post diálisis no se requiere para mantener la analgesia.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática no se debe administrar Clanderon (ver sección 4.3).

En casos moderados debe considerarse la posibilidad de prolongar el intervalo de administración de la dosis cuidadosamente (ver sección 4.4)

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a tramadol, paracetamol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Tratamiento concomitante, o en las dos últimas semanas, con inhibidores de la monoaminoxidasa
- (MAO) (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con tratamiento (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- En adultos y adolescentes de 12 años y mayores no se debe exceder la dosis máxima de 8 comprimidos de tramadol/paracetamol. Para evitar sobredosis accidentales, se debe avisar a los pacientes de que no excedan la dosis recomendada y no utilicen al mismo tiempo ningún otro medicamento que contenga paracetamol (incluidos los medicamentos no sujetos a prescripción médica) o tramadol, sin la recomendación de un médico.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- No se debe utilizar tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosis con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo de administración en los casos de insuficiencia hepática moderada.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en casos de insuficiencia respiratoria grave.

- Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque se trata de un agonista opioide, tramadol no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
- Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles de padecer ataques y/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 pacientes predispuestos a padecer convulsiones solo deben ser tratados con tramadol/paracetamol cuando sea absolutamente necesario.
Se han observado convulsiones en pacientes que recibían las dosis recomendadas de tramadol. 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de Clanderon y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados pueden ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe estar reservada a los pacientes para los cuales no es posible un tratamiento alternativo a los opioides. Si se decide prescribir Clanderon concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes, de los signos y síntomas de la depresión respiratoria y de la sedación.

En este aspecto, es fuertemente recomendado informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

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:

<u>Población</u>	<u>Prevalencia</u>
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 %
Europa del norte	1 % a 2 %

Población pediátrica

El tratamiento por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 12 años.

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.

Precauciones:

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. Tramadol/paracetamol se debe usar con precaución en pacientes con dependencia de opioides, pacientes con traumatismo craneal, pacientes propensos a trastornos convulsivos, pacientes con trastornos del tracto biliar, pacientes en estado de shock, pacientes en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, pacientes 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.

A dosis terapéuticas, tramadol puede causar síntomas de abstinencia. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8). Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Pueden originarse reacciones de abstinencia similares a las que ocurren durante la abstinencia de opioides (ver sección 4.8).

En un estudio, se informó que la utilización de tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso mejoraba la recuperación intra-operatoria. Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

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 e incluso coma.

- **Inhibidores de la MAO-A selectivos.**

Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión e incluso coma.

- **Inhibidores de la MAO-B selectivos.**

Síntomas de excitación central similares a los del síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión e incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe retrasarse dos 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.

El efecto en el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria peligrosa.

Debe evitarse 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 (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

– Otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiazepinas y barbitúricos, que aumentan el riesgo de depresión respiratoria y pueden resultar mortales en caso de sobredosis.

– Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados: el uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la adición del efecto depresor del SNC. La dosis y la duración concomitantemente debe ser limitada (ver sección 4.4).

– Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolepticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno, que pueden provocar un aumento de la depresión a nivel central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

– Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de Clanderon y warfarina, por lo que cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico, se deben realizar controles periódicos del tiempo de protrombina.

– Otros fármacos inhibidores del CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y, probablemente, también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada.

– Los medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropión, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolepticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de

paracetamol puede verse aumentada por metoclopramida o domperidona. La absorción puede ser reducida por colestiramina.

– En un número limitado de estudios, el uso pre- o postoperatorio del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a que tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol, no debe ser utilizado durante el embarazo.

Datos relativos a paracetamol:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Datos relativos a tramadol:

Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. 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

Debido a que tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol, no debe ser utilizado durante la lactancia.

Datos relativos a paracetamol:

Paracetamol es excretado 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 periodo 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

El tramadol puede causar somnolencia o mareos, que puede ser potenciado por el alcohol u otros depresores del SNC. Si se ve afectado, no debe conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Para clasificar la incidencia de reacciones adversas se ha utilizado la siguiente terminología: 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)

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

Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Desconocidos:	hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño
Poco frecuentes:	Depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia.
Raros:	Dependencia farmacológica.

Vigilancia post-comercialización:

- Abuso

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo, somnolencia.
Frecuentes:	Cefalea, temblores.
Poco frecuentes:	Contracciones musculares involuntarias, parestesia.
Raros:	Ataxia, convulsiones.
Trastornos oculares	
Raros:	Visión borrosa.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas.
Frecuentes:	Vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.
Poco frecuentes:	Disfagia, melena.
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Aumento de las trasaminasas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudoración, prurito.
Poco frecuentes:	Reacciones cutáneas (ej., rash, 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.

Aunque las siguientes reacciones adversas no se han observado en ensayos clínicos, se sabe que están relacionadas con la administración de tramadol o paracetamol:

Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso.
- La vigilancia posterior a la comercialización de tramadol ha revelado alteraciones raras de efecto de la warfarina, incluyendo elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros: cambios en el 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. Otros síntomas que se han observado muy rara vez, si el clorhidrato de tramadol se interrumpe bruscamente incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas del SNC inusuales.

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.

Población pediátrica

Se estima que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños será el mismo que en los adultos.

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

Clanderon es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, se pueden observar los 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 en 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.

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 incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda 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 (detoxificado correctamente cuando se toman dosis normales de paracetamol, pero no así cuando se ingieren cantidades elevadas), 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, 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 tramadol/paracetamol.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido ≥ 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, 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: Opioides en combinación con analgésicos no opioides; tramadol y paracetamol, . 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 μ , δ y κ con una mayor afinidad por los receptores μ . 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.

Clarendon 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

Tramadol se administra en forma racémica y las formas [-] y [+] de tramadol y su metabolito M1 se detectan en la sangre. Aunque se absorbe rápidamente tras su administración, su absorción es más lenta (y la semivida más larga) que la del paracetamol.

Tras una administración oral única de un comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)- tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 μ g/ml (paracetamol) al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)- tramadol] y 0,9 h (paracetamol) respectivamente. Las semividas de eliminación $t_{1/2}$ medias son de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)- tramadol] y 2,5 h (paracetamol).

Durante los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos tras la administración oral única y repetida de tramadol/paracetamol, no se observaron cambios clínicos significativos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando éstos se usan solos.

Absorción

El tramadol racémico es absorbido con rapidez y 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 de tramadol/paracetamol, la absorción oral de paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se alcanzan en una hora y no se ven modificadas por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de tramadol/paracetamol 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; por lo tanto, tramadol/paracetamol 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.

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-acetilbenzoquinoneimina), 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. La semivida de paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. 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 glucuroconjugados 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.

Tramadol

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.

Paracetamol

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

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo de celulosa
Almidón de maíz pregelatinizado
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)
Almidón de maíz
Estearato de magnesio
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Talco
Trietilcitrate

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

Blister PVC/aluminio
Cajas con 20, 30 ,50 y 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81006

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

Octubre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020