

LIXIDOL[®] GESIC
TRAMADOL CLORHIDRATO 37,50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PARACETAMOL 325,00 mg

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico.
CÓDIGO ATC: N02A X02 / N02B E01

INDICACIONES

Tramadol/paracetamol comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso por un máximo de cinco días.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Tramadol
Tramadol es un analgésico opiáceo sintético, de acción central. Dos mecanismos de acción complementarios parecen aplicables: la combinación de la droga original y del metabolito activo M1 con receptores opiáceos y una débil inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. La actividad morfin similar es debida tanto a la baja afinidad de combinación del compuesto original como a la mayor afinidad de combinación del metabolito M1 con receptores opiáceos. En modelos animales, el metabolito M1 es hasta 6 veces más potente que tramadol en la producción de analgesia y 200 veces más potente en la combinación con opiáceos. La analgesia inducida por tramadol sólo es antagonizada en parte por naloxona (antagonista opiáceo). La contribución relativa tanto de tramadol como de M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones en plasma de cada compuesto. Se ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina in vitro, con resultados con algunos analgésicos opiáceos. Estos mecanismos pueden contribuir en forma independiente al perfil analgésico global de tramadol.

Paracetamol
Actúa predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y en un menor grado, a través de los nervios periféricos, bloqueando el impulso nervioso. La acción periférica puede ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o por la inhibición de la síntesis de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor o a la estimulación mecánica o química.

FARMACOCINÉTICA

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

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

Parámetros	(-)-Tramadol	(+)-Tramadol	(-)-M1	(+)-M1	(-)-AUC	(+)-AUC	Paracetamol
C _{max} (ng/mL)	64, (8)	55,5 (8)	10,9 (8)	10,9 (8)	12,8 (4)	4,2 (0,8)	4,2 (0,8)
T _{1/2} (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	10,9 (0,7)	9,9 (0,7)	10,9 (0,7)
CL/F (L/h)	588 (226)	736 (244)	--	--	--	--	365 (84)
T _{1/2} (min)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	8,2 (1,6)	2,5 (0,6)	--	--

Cólex: su estudio clínico es registrado

Un estudio farmacocinético de dosis única de tramadol/paracetamol a voluntarios no evidenció interacciones de droga entre tramadol y paracetamol. Con dosis orales múltiples a estado constante, la biodisponibilidad de tramadol y del metabolito M1 fue menor para la combinación en comprimidos comparado con tramadol sólo. La reducción de AUC fue del 14% para tramadol (+), 10,4 para tramadol (-), 11,9 para M1 (+) y 24,2% para M1 (-). No es clara la causa de esta biodisponibilidad reducida. Después de la administración de dosis única o múltiple de tramadol/paracetamol, no se observó ningún cambio significativo de la farmacocinética de paracetamol, cuando era comparada con paracetamol en administración individual.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de tramadol a partir de la presentación tramadol/paracetamol no ha sido determinada. Tramadol clorhidrato muestra una biodisponibilidad media absoluta de aproximadamente el 75% después de la administración de una única dosis oral de 100 mg de tramadol/paracetamol comprimidos. La concentración pico media en plasma de tramadol racémico y de M1 después de la administración de dos comprimidos de tramadol/paracetamol ocurre aproximadamente a las 2 y 3 horas, respectivamente, post-dosis.

Las concentraciones pico en plasma de paracetamol ocurren en el plazo de una hora y no son afectadas por la co-administración de tramadol. La absorción oral de paracetamol después de la administración de tramadol/paracetamol ocurre básicamente en el intestino delgado.

Efectos de los alimentos

Cuando se administraba tramadol/paracetamol con alimentos, el tiempo hasta la concentración plasmática pico fue demorada durante alrededor de 35 minutos para tramadol y casi una hora para paracetamol. Sin embargo, la concentración plasmática pico o la magnitud de absorción, ya fuera de tramadol o paracetamol no fueron afectadas. Se desconoce el significado de esta diferencia.

Distribución

El volumen de distribución de tramadol fue de 2,6 y 2,9 L/kg en hombres y mujeres, respectivamente, después de una dosis IV de 100 mg. Esta combinación de tramadol con las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 20% y la combinación también parece ser independiente de la concentración de hasta 10 g/mL. La saturación de la combinación proteica en plasma ocurre solamente a concentraciones fuera del rango clínicamente relevante. Paracetamol parece estar ampliamente distribuido a casi todos los tejidos humanos, con excepción de la grasa. El volumen aparente de distribución es de alrededor de 0,9 L/kg. Una porción relativamente pequeña (20%) de paracetamol está combinada con proteína plasmática.

Metabolismo

Después de la administración oral, tramadol es ampliamente metabolizado por una cantidad de vías, incluyendo CYP2D6 y CYP3A4, así como por conjugación de droga original y sus metabolitos. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en orina como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis es excretada como metabolitos. Las principales vías farmacológicas de tramadol incluyen la oxidación en el hígado, la N-oxidación o sulfatación en el hígado. El metabolito M1 (O-desmetiltramadol) es farmacológicamente activo en modelos animales. Aproximadamente el 7% de la población presenta actividad reducida de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Estos individuos son "metabolizadores pobres" de desbriquinina, dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos, entre otras drogas. Las concentraciones de tramadol fueron aproximadamente un 20% superiores en los "metabolizadores pobres" frente a los metabolizadores amplos, mientras las concentraciones M1 fueron un 40% más bajas. Se desconoce el impacto farmacológico completo de estas alteraciones en términos de su eficacia o seguridad. El uso concomitante de inhibidores de recaptación de serotonina e inhibidores MAO puede aumentar el riesgo de hechos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome de serotonina.

Paracetamol es metabolizado primariamente en el hígado por cinética de primer orden y abarca tres vías principales separadas. A. conjugación con glucurónico

B. conjugación con sulfato, y
C. oxidación por la vía citocromo-P450-dependiente.

En adultos, la mayor parte de paracetamol es conjugada con ácido glucurónico, sulfato y glutatión carecen de actividad biológica. En infantes prematuros, recién nacidos y niños pequeños, predomina el conjugado sulfato.

Datos farmacocinéticos de la población, obtenidos de un ensayo clínico en pacientes con dolor crónico tratados con tramadol/paracetamol, incluyendo 55 pacientes entre 65 y 75 años de edad y 19 pacientes de más de 75 años de edad no evidenciaron cambios significativos en la farmacocinética de tramadol y paracetamol.

Sexo

La excreción de tramadol fue un 20% más alto en mujeres, comparada con hombres. Se desconoce el significado clínico de esta diferencia.

Pediatría

NAD¹⁸ ha estudiado la farmacocinética de tramadol/paracetamol comprimidos en pacientes pediátricos de menos de 16 años de edad.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 5 días o menos) del dolor agudo, la dosis recomendada de tramadol/paracetamol es de 2 comprimidos cada 6 horas, para el tratamiento del dolor hasta un máximo de 8 tabletas por día. La dosis máxima día no puede pasar de 300 mg de clorhidrato de tramadol y 2600 mg de paracetamol. La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. En pacientes con excreción de creatinina de menos de 30 mL/min, se recomienda un intervalo de dosificación de 12 horas. Si la creatinina sérica sea aumentado pero que no exceda los 2 comprimidos cada 12 horas. Debido a la presencia de paracetamol, en caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol comprimidos. La selección de dosis para un paciente geronte debe ser cautelosa, en vista del potencial de mayor sensibilidad a hechos adversos. Puede producirse una prolongación de la eliminación, por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

No se recomienda el tratamiento en la población pediátrica.

CONTRAINDICACIONES

- Sensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Intoxicación alcohólica aguda, hipnóticos, analgésicos de acción central, opiáceos o psicótropos.
- Tramadol/paracetamol comprimidos no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminooxidasa o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Insuficiencia hepática grave
- Epilepsia no controlada con tratamiento

ADVERTENCIAS

Riesgo de convulsiones
Se han informado convulsiones en pacientes que reciben tramadol. El riesgo de convulsiones está aumentado con dosis de tramadol por encima de los límites recomendados. El uso concomitante aumenta el riesgo de pacientes que toman los siguientes medicamentos:
• Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (antidepresivos o anoréxicos SSRI) o
• Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos (a saber, cicloberzaprina, prometazina, etc.), u

Trabajo de parto y parto

Tramadol/paracetamol no debe ser usado en mujeres embarazadas previo a durante el parto a menos que los potenciales beneficios sobrepasen los riesgos. No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo. El uso crónico durante el embarazo puede conducir a dependencia física y síntomas postparto por reitro en el recién nacido. Se ha demostrado que tramadol atraviesa la placenta. Se desconoce el efecto de tramadol/paracetamol comprimidos -si existe alguno- sobre el crecimiento, desarrollo y maduración funcional del niño.

Lactancia

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

Uso en Pediatría

No está estudiado el uso de tramadol/paracetamol en la población pediátrica.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Los analgésicos opiáceos pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se sienten somnolientos, o a menos que se presenten reacciones adversas psicológicas tan serias como la pérdida de hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

REACCIONES ADVERSAS

La Tabla 2 informa la proporción de incidencia de los hechos adversos durante el tratamiento durante cinco días de uso de T en ensayos clínicos.
TABLA 2 - Incidencia de los efectos adversos emergentes por el tratamiento (n= 2.076).

* Número de hombres = 62

incidencia de por lo menos el 1% , relación causal, por lo menos posible o mayor: lo siguiente enumera reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de por lo menos el 1% en ensayos clínicos con tramadol/paracetamol comprimidos en dosis individual y dosis repetida.

- **Organismo en su totalidad:** *astenia, fatiga, rubores.*
- **Sistema nervioso central y periférico:** *vértigo, cefalea, temblor, mareos, somnolencia.*
- **Sistema gastrointestinal:** *dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, náusea, vómitos.*
- **Trastornos psiquiátricos:** *anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, trastornos del sueño.*
- **Piel y apéndices:** *prurito, rash, aumento de sudoración*

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

- **Organismo en su totalidad:** *dolor torácico, síncope, síndrome por discontinuidad, escalofríos.*
- **Trastornos cardiovasculares:** *hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión, Velocidad cardíaca y trastornos del ritmo - Arritmias, palpitaciones, taquicardia.*
- **Sistema nervioso central y periférico:** *ataxia, convulsiones, hipertonia, migraña, náusea agravada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo, amnesia, síncope, trastornos del habla.*
- **Sistema gastrointestinal:** *distagia, melena.*
- **Trastornos de audición y vestibulares:** *tinnitus*
- **Sistema hepático y biliar:** *alteraciones de la función hepática normal.*
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** *reducción de peso, hipoglucemia.*
- **Trastornos psiquiátricos:** *amnesia, despersonalización, depresión, abuso de drogas, inestabilidad emocional, alucinación, impotencia, paranoia, pensamientos anormales, alucinaciones, pesadillas, delirio, dependencia farmacológica.*
- **Trastornos de los hemalios:** *hematoma.*
- **Sistema respiratorio:** *disnea.*
- **Sistema urinario:** *albuminuria, trastornos de la micción, oliguria, retención urinaria.*
- **Trastornos de la visión:** *visión borrosa, miosis, midriasis.*
- **Exploraciones complementarias:** *aumento de transaminasas.*

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o paracetamol:
Tramadol
Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular.
La experiencia post-comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
Casos raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
Casos raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): alteraciones del apetito, debilidad notoria y depresión respiratoria.

Pueden presentarse reacciones adversas psicológicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente distoría), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).
■ Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal. Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento similares a los que aparecen tras la retirada de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperpinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con clorhidrato de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, inestabilidad, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

Paracetamol
Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse durante el uso prolongado de dosis altas. Se ha informado sobre casos de síndrome de reacciones adversas psicológicas tras la administración de paracetamol son: anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis. Tramadol
Las consecuencias serias de sobredosis son: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria. Se ha informado sobre casos fatales durante estudios post-marketing asociados tanto con sobredosis intencional como no intencional de tramadol.
Paracetamol
Serías consecuencias potenciales de sobredosis con paracetamol son: necrosis centrolobulillar hepática e insuficiencia hepática grave. También pueden ocurrir necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos de coagulación. Los síntomas tempranos después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática puede no

Otros opiáceos

La administración de tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman:
• Inhibidores MAO, o
• Neurolépticos.

• Otras drogas reductoras del umbral de convulsión.

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

Reacciones anafilactoides

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

Depresión respiratoria

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

Interacción con depresores del SNC.

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

Aumento de la presión intracraneana o traumatismo craneano

Tramadol/paracetamol comprimidos debe ser usado con cautela en pacientes con presión intracraneana aumentada o lesión craneana. Los efectos depresores respiratorios de opiáceos incluyen retención del dióxido de carbono y elevación secundaria de la presión del líquido cerebrospinal y aumento de la presión intracraneana de droga, infecciones del SNC). En los cambios en las pupilas (miosis) por Tramadol puede oscurecer la existencia, extensión o curso de la patología intracraneal.

Uso en pacientes ambulatorios

Tramadol puede afectar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente riesgosas tales como el manejo de un automóvil o el manejo de maquinaria.

Uso de inhibidores MAO e inhibidores de recaptación de serotonina

Usar tramadol/paracetamol comprimidos con mucha cautela en pacientes que toman inhibidores de monoamina oxidasa. Los estudios en animales han demostrado estar marcadamente exagerado en estos pacientes. Además, los cambios en las pupilas (miosis) por Tramadol puede oscurecer la existencia, extensión o curso de la patología intracraneal.

Uso con alcohol

Tramadol comprimidos no debe ser usado en forma concomitante con consumo alcohólico. El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opiáceos. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosas la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. No se recomienda el uso de tramadol/paracetamol comprimidos en pacientes con enfermedad hepática

Uso con otros productos con contenido de paracetamol
Debido al potencial de hepatotoxicidad con dosis altas, no debe usarse tramadol/paracetamol comprimidos en forma concomitante con otros productos que contienen paracetamol.

Discontinuación

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

Dependencia física y abuso

Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física de tipo morfina. Se ha demostrado que tramadol inicia la dependencia física en algunos pacientes que con anterioridad eran dependientes a otros opiáceos. La dependencia puede estar marcadamente exagerada en estos pacientes. Los síntomas para obtener droga, no se limitan a aquellos pacientes con historia previa de dependencia de opiáceos. En pacientes con dependencia a opiáceos y con historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento debe ser solamente por un período corto y bajo supervisión médica.

Riesgo de sobredosis

Las consecuencias potenciales serias de sobredosis con tramadol son depresión del SNC, depresión respiratoria y muerte. Al tratar una sobredosis, se debe prestar atención al mantenimiento de una ventilación adecuada conjuntamente con un tratamiento general de apoyo. Las serias consecuencias potenciales de la sobredosificación con paracetamol son: necrosis hepática, alterando una conducta buscadora de droga y acciones ilícitas para obtener droga, no se limitan a aquellos pacientes con historia previa de dependencia de opiáceos. En pacientes con dependencia a opiáceos y con historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento debe ser solamente por un período corto y bajo supervisión médica.

PRECAUCIONES

Generales
No se debe exceder la dosis recomendada de tramadol/paracetamol comprimidos. No se debe co-administrar tramadol/paracetamol con productos que contengan paracetamol o tramadol.

Uso pediátrico

No se ha estudiado la seguridad y efectividad de tramadol/paracetamol en la población pediátrica.

Uso geriátrico

Por lo general la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa en pacientes que presentan alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca o con enfermedades concomitantes y terapia de drogas múltiples.

Abdomen agudo

La administración de tramadol/paracetamol puede complicar la determinación clínica en pacientes con condiciones abdominales agudas.

Uso en enfermedad renal

Tramadol/paracetamol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiente función renal. La experiencia con tramadol sugiere que la insuficiencia de la función resulta en una disminución de la excreción de tramadol y su metabolito activo, M1. En pacientes con eliminación de creatinina de menos de 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosis de tramadol/paracetamol no exceda los dos comprimidos cada 12 horas. No se recomienda tramadol/paracetamol comprimidos en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

Uso en la enfermedad hepática

Tramadol/paracetamol comprimidos no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad hepática. El uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática no es recomendado.

Interacciones medicamentosas

Los estudios in vivo indican que tramadol es improbable que inhíba el metabolismo mediado por CYP3A4 de otras drogas, cuando tramadol es administrado en forma concomitante, en dosis terapéuticas. Tramadol no parece inducir su propio metabolismo en humanos, ya que máximas concentraciones en plasma observadas después de múltiples dosis orales son más altas que las esperadas conforme a información basada en dosis única. Tramadol es un inductor suave de vías metabólicas de droga seleccionada, medido en animales.

Uso con carbamazepina
Los pacientes que toman carbamazepina pueden presentar un efecto analgésico significativamente reducido de tramadol debido a que carbamazepina aumenta el metabolismo de tramadol, y debido al riesgo de convulsiones asociado con tramadol, no se recomienda la administración concomitante de tramadol/paracetamol y carbamazepina.
Uso con Agonistas-antagonistas opiáceos (duprenorfina, nalbupina, pentazocina).
Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

Uso con quinidina

Tramadol es metabolizado a M1 por CYP2D6. Quinidina es un inhibidor selectivo de esta isoenzima, de manera que la administración concomitante de quinidina y tramadol resulta en concentraciones aumentadas de tramadol y concentraciones reducidas de M1.

Uso con inhibidores de CYP2D6
Los estudios de interacción de droga in vitro en los microsomas indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluazina, paroxetina y amitriptilina podrían resultar en cierta inhibición del metabolismo de tramadol.

Uso con cimetidina

La administración concomitante de tramadol/paracetamol comprimidos y cimetidina no ha sido estudiada.

Uso con inhibidores MAO

Las interacciones con inhibidores MAO - debido a la interferencia con mecanismos de detoxificación - han sido informadas para algunas drogas de acción central.

Uso con digoxina

El control de tramadol en estudios post-marketing han informado pocos informes sobre toxicidad por digoxina.

Uso con compuestos tipo warfarina.

El control de post-marketing de productos individuales tanto de tramadol como paracetamol ha revelado raras alteraciones del efecto warfarina, incluso aumentos de los tiempos de protrombina. Si bien tales cambios han sido, por lo general, de limitado significado clínico para los productos individuales, se debe realizar la evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administran en forma concurrente tramadol/paracetamol comprimidos y compuestos de tipo warfarina.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales de laboratorio sobre el producto combinado (tramadol y paracetamol) para la evaluación de la carcinogénesis, mutagénesis o insuficiencia de la fertilidad.

Uso con carbamazepina
Se observó un incremento leve pero estadísticamente significativo de dos tumores murinos, pulmonar y hepático, en un estudio de carcinogenicidad en ratones, particularmente en ratones ancianos. Los ratones recibieron una dosis oral de hasta 30 mg/kg (90 mg/m²), ó 5 veces la dosis humana diaria máxima de tramadol (185 mg/m²) durante aproximadamente dos años. Si bien el estudio no fue hecho con la Máxima Dosis Tolerada. No se cree que esto resulte en un riesgo de cáncer en humanos. No ocurrió tal resultado en un estudio de carcinogenicidad en ratas.

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

Tratamiento de la sobredosis

Al tratar una sobredosis de tramadol/paracetamol, se debe prestar atención al riesgo de hipersensibilización incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas durante la sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática puede no

ser aparente hasta las 48 a 72 horas post-ingestión. Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (normalmente detoxificado correctamente con glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático 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 tras 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 debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
• Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodialisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodialisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con tramadol/paracetamol comprimidos.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. 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, deben ser sometidos a un lavado gástrico. Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden