

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALEDOR-P
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol clorhidrato 37,5 mg

Paracetamol 325,0 mg

Excipientes c.s.

Excipientes c.s: Excipientes: Almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, polividona K-30, sorbitol en polvo, ácido esteárico, macrogol 6000, talco, dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio, polisorbato 80, colorante laca FD & C amarillo N°5.

2 DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

TRAMADOL CLORHIDRATO: el nombre químico es clorhidrato de (\pm)-cis-2-[[dimetilamino)metil]-1-(m-metoxifenil) ciclohexanol. Se presenta como polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en agua y en metanol; muy poco soluble en acetona.

Código ATC: N02AX02.

PARACETAMOL: el nombre químico es N-(4-hidroxifenil)-acetamida. Su fórmula empírica es C₈H₉NO₂. Se presenta como un polvo cristalino blanco e indoro con un leve sabor amargo. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en agua en ebullición y en hidróxido de sodio 1 N.

Código ATC: N02BE01.

ZALEDOR-P: se presenta como comprimidos recubiertos, oblongos, biconvexos, de color amarillo.

Vía de administración: vía oral

3 CLASIFICACIÓN:

Opiodes en combinación con analgésicos no opiodes. Analgésicos.

Código ATC: N02AJ13.

4 ACCION FARMACOLÓGICA

Tramadol es un analgésico sintético de acción central. Su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, sin embargo, a partir de las pruebas en animales a lo menos 2 mecanismos complementarios parecen ser aplicables: unión del compuesto original y del metabolito M1 a los receptores micro-opioides e inhibición débil de la recaptación de norepinefrina y serotonina.

Paracetamol (acetaminofeno) es otro analgésico de acción central. Aunque el sitio y mecanismo exacto de su acción analgésica no están claramente definidos, paracetamol parece producir analgesia por una elevación del umbral del dolor. El mecanismo potencial

podiera involucrar una inhibición de la vía del óxido nítrico mediado por una variedad de receptores de neurotransmisores incluyendo N-metil-D-aspartato y sustancia P. Cuando se evaluó en un modelo animal estándar, la combinación de tramadol y paracetamol mostró un efecto sinérgico. Es decir, cuando tramadol y paracetamol fueron administrados en forma conjunta, se necesitó una dosis significativamente menor de cada droga para producir el efecto analgésico que lo que podría esperarse si sus efectos fueran meramente aditivos. Tramadol alcanza su actividad peak en 2 a 3 horas con un prolongado efecto analgésico, de modo que su combinación con paracetamol, un analgésico de inicio de acción rápido y duración corta, proporciona un beneficio sustancial a los pacientes, sobrepasa el uso de cada componente por separado.

5 FARMACOCINETICA

Tramadol se administra como racemato y tanto las formas - como + de tramadol y M1 son detectadas en la circulación. Aunque tramadol es rápidamente absorbido después de su administración, posee una absorción más lenta (y una vida media mayor) si se compara con paracetamol. Después de una dosis oral única de 1 comprimido con la combinación tramadol/paracetamol (37.5 mg/325 mg) se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de 64.3/55.5 ng/mL (+) tramadol / (-) tramadol y 4.2 mcg/ml (paracetamol) después de 1.8 y 0.9 horas, respectivamente. Las vidas medias de eliminación ($t_{1/2}$) fueron en promedio de 5.1/4.7 horas (+) tramadol / (-) tramadol y 2.5 horas (paracetamol). Estudios farmacocinéticos en voluntarios, con dosis oral única y dosis múltiples no mostraron interacciones farmacológicas significativas entre tramadol y paracetamol.

Absorción: tramadol racémico es rápida y casi completamente absorbido después de la administración oral. La biodisponibilidad promedio absoluta de una dosis oral única de 100 mg es aproximadamente del 70%. Con dosis múltiples, la biodisponibilidad aumenta hasta alrededor del 90%. La concentración plasmática máxima promedio de tramadol racémico y M1 se produce a las 2 y 3 horas, respectivamente, después de la administración en adultos sanos. La absorción oral de paracetamol luego de la administración de un comprimido de Zaledor-P es rápida y casi completa y se produce principalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas peak de paracetamol se producen dentro de 1 hora y no son afectadas por la coadministración de tramadol.

Efectos de los alimentos: la administración oral de Zaledor-P con las comidas no afecta significativamente su velocidad o grado de absorción; por lo que el producto puede ser administrado sin considerar las comidas.

Distribución: luego de la administración de una dosis I.V. de 100 mg, el volumen de distribución de tramadol fue de 2.6 y 2.9 l/kg en hombres y mujeres, respectivamente. La unión de tramadol a proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración, hasta 10 mcg/mL. La saturación de la unión a proteínas plasmáticas se produce sólo a concentraciones fuera del rango clínicamente relevante. Paracetamol parece ser ampliamente distribuido en todos los tejidos corporales a excepción de las grasas. Su volumen de distribución aparente es de 0.95 L/kg. Una porción relativamente pequeña (~ 20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas y no se produce unión a hemáties.

Metabolismo: los perfiles de concentración plasmática para tramadol y su metabolito M1 medidos luego de dosis de Zaledor-P en voluntarios no mostraron cambios significativos al compararlos con la dosificación de tramadol como droga única. Tramadol es ampliamente metabolizado después de la administración oral. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en la orina como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis es excretada como metabolitos. La principal vía metabólica parece ser la N - y O - desmetilación y glucuronidación o la sulfatación en el hígado. Tramadol - es ampliamente metabolizado por diversas vías, incluyendo CYP2D6 y CYP3A4, al igual que por la conjugación del compuesto original y sus metabolitos. Aproximadamente el 7% de la población presenta una reducida actividad de CYP2D6, isoenzima del citocromo P450. Estos individuos son metabolizadores lentos de debrisoquina, dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos, entre otras drogas. Después de una dosis oral única de tramadol, las concentraciones del mismo fueron levemente más altas en metabolizadores lentos que en metabolizadores rápidos, mientras que las concentraciones de M1 fueron más bajas.

Paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado por una cinética de primer orden a través de 3 vías separadas: conjugación con glucurónido, conjugación con sulfato y oxidación por la vía enzimática del citocromo oxidasa de función mixta, P450 dependiente para formar un metabolito intermediario reactivo, el cual se conjuga con glutatión y se metaboliza posteriormente para formar cisteína y conjugados de ácido mercaptúrico. La principal isoenzima del citocromo P450 involucrada parece ser CYP2E1, con CYP1A2 y CYP3A4 como vías adicionales. En adultos, la mayor parte de paracetamol es conjugada con ácido glucurónico y, en una menor cantidad, con sulfato. Estos metabolitos glucurónido-, sulfato- y glutatión derivados, carecen de actividad biológica. En prematuros, recién nacidos y niños pequeños, predominan los sulfato-conjugados.

Eliminación: tramadol y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal. Las vidas medias de eliminación plasmática de tramadol racémico y M1 son aproximadamente de 6 y 7 horas, respectivamente. La vida media de eliminación plasmática de tramadol racémico aumentó de aproximadamente 6 a 7 horas en dosis múltiples.

La vida media de paracetamol es de alrededor de 2 a 3 horas en adultos. Es algo más corta en niños y algo mayor en neonatos y en pacientes cirróticos. Paracetamol es eliminado del organismo principalmente por formación de glucurónido y sulfato-conjugados de una forma dosis dependiente. Menos del 9% de paracetamol es excretado sin cambios en la orina.

6 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD:

Combinación tramadol/paracetamol: no existen estudios en animales o de laboratorio de la combinación tramadol/paracetamol que evalúen carcinogénesis, mutagénesis, o compromiso de la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos relacionados con la droga en la progenie de ratas tratadas oralmente con la combinación de tramadol y paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol mostró ser embriotóxica y fetotóxica en ratas a una dosis materno tóxica (50/434 mg/kg, tramadol/paracetamol) 8.3 veces la dosis máxima humana, pero no fue teratogénica a este nivel de dosis. La embrio y fetotoxicidad consistió en disminución del peso fetal y aumento de costillas supernumerarias. Dosis más

bajas y maternalmente menos severamente tóxicas (10/87 y 25/217 mg/kg, tramadol/paracetamol) no produjeron toxicidad embrionaria ni fetal.

Tramadol clorhidrato: Carcinogenicidad/mutagenicidad: en un estudio de carcinogenicidad en ratón se observó un aumento leve, pero estadísticamente significativo de 2 tumores murinos comunes, pulmonar y hepático, particularmente en ratones viejos (con dosis orales de hasta 30 mg/kg por aproximadamente 2 años, aunque el estudio no fue hecho con la dosis máxima tolerada). Este hallazgo no sugiere riesgo en humanos. No ocurrió lo mismo en un estudio de carcinogenicidad en ratas. Tramadol no fue mutagénico en los siguientes ensayos: prueba Ames de activación microsomal de Salmonella, ensayo CHO/HPRT en células mamíferas, ensayo de linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), pruebas de mutación letal dominante en ratones, prueba de aberración cromosómica en hámsters chinos y prueba de micronúcleos de médula ósea en ratones y hámsters chinos. Se produjeron resultados débilmente mutagénicos en presencia de activación metabólica en el ensayo de linfoma de ratón y prueba de micronúcleos en ratas. En resumen, el peso de la evidencia de estas pruebas indica que tramadol no presenta riesgo genotóxico en humanos. *Deterioro de la fertilidad/efecto sobre la reproducción:* no se Observaron efectos sobre la fertilidad cuando se administró tramadol a dosis orales de hasta 50 mg/kg en ratas macho y 75 mg/kg en ratas hembra. Tramadol fue evaluado en ratas en estudios peri- y post-natales. La progenie de madres que recibieron dosis orales de 50 mg/kg o mayores (con alimentación forzada) presentaron una disminución en el peso, y la sobrevivencia de los cachorros disminuyó en el inicio de la lactancia con dosis de 80 mg/kg (6 a 10 veces la dosis máxima humana). No se observó toxicidad en la progenie de madres que recibieron dosis de 8, 10, 20, 25 ó 40 mg/kg. Con todos los niveles de dosis utilizados en este estudio se observó toxicidad maternal, pero efectos sobre la progenie fueron evidentes sólo a niveles de dosis más altos en los cuales la toxicidad maternal fue más severa.

7 INDICACIONES Y USO

Está indicado en el manejo de dolor moderado a severo, agudo y crónico.

8 CONTRAINDICACIONES

Este medicamento no debiera ser administrado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a tramadol, paracetamol, cualquier componente de la formulación u opioides. También está contraindicado en casos de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas. Este medicamento no debiera ser coadministrado en pacientes que estén recibiendo inhibidores de MAO o que hayan recibido estas drogas dentro de los últimos 14 días.

9 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Crisis convulsivas: se han reportado crisis convulsivas en pacientes en tratamiento con tramadol dentro del rango de dosis recomendado. Reportes espontáneos de post-marketing indican que el riesgo de crisis aumenta cuando se utilizan dosis de tramadol por sobre el rango recomendado. El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de crisis convulsivas en los pacientes en terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (antidepresivos o anorexígenos). Antidepresivos tricíclicos, y otros compuestos tricíclicos (por ej.: ciclobenzaprina, prometazina, etc.), u opioides. La administración de

tramadol puede aumentar el riesgo de crisis convulsivas en pacientes en terapia con: Inhibidores de MAO, neurolépticos, u otras drogas que reducen el umbral convulsivo. El riesgo de convulsiones también puede incrementarse en pacientes con epilepsia, aquellos con antecedentes de crisis, o en pacientes con riesgo reconocido de crisis convulsivas (tales como trauma cefálico, alteraciones metabólicas, privación de alcohol y drogas, infecciones del sistema nervioso central). En casos de sobredosis por tramadol, la administración de naloxona puede incrementar el riesgo de crisis convulsivas. Reacciones anafilactoideas: se han reportado reacciones anafilactoideas severas y raramente fatales en pacientes en terapia con tramadol. Estas reacciones ocurren a menudo luego de la primera dosis. Otras reacciones reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, y angioedema. En pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoideas a codeína y otros opioides puede estar aumentado el riesgo y por lo tanto no debieran recibir el medicamento. *Uso en pacientes opioide-dependientes:* Este medicamento no debiera ser usado en pacientes opioide-dependientes. Se ha visto que tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que han sido previamente dependientes de otros opioides. Consecuentemente, en pacientes con tendencia a abuso o dependencia de opioides, no se recomienda el tratamiento con este medicamento. *Uso con depresores del sistema nervioso central:* Este medicamento debiera ser usado con precaución y a dosis reducidas en pacientes en terapia con depresores del sistema nervioso central tales como alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes. *Uso con alcohol:* los abusadores crónicos de alcohol pueden presentar un riesgo aumentado de toxicidad hepática por el uso excesivo de paracetamol, aunque los reportes de estos eventos son escasos. Los reportes usualmente involucran casos de alcohólicos crónicos severos y las dosis de paracetamol a menudo excedieron las dosis recomendadas y en muchos casos involucraron una sobredosis sustancial. Los profesionales debieran alertar a los pacientes que consumen regularmente grandes cantidades de alcohol de no exceder las dosis recomendadas de Zaledor-P. *Uso con inhibidores de MAO:* Este medicamento debe ser usado con gran precaución en pacientes en terapia con inhibidores de monoamino oxidasa, debido a que estudios en animales han mostrado un aumento de muertes asociadas a la administración combinada de inhibidores de MAO y tramadol.

Este medicamento sólo puede ser usado en pacientes opioide-dependientes, pacientes con lesión de la cabeza, shock, nivel de conciencia reducido de origen incierto, alteraciones del centro respiratorio o de la función respiratoria, presión intracraneana aumentada si se toman precauciones estrictas. En pacientes sensibles a los opiáceos el producto sólo debiera ser usado con extrema precaución. No debiera excederse la dosis de este medicamento recomendada. Este medicamento no debiera ser coadministrado con otros productos que contengan tramadol o paracetamol. Si se sospecha una sobredosis debe buscarse ayuda de emergencia en forma inmediata, aunque no haya síntomas aparentes; el tratamiento iniciado 24 horas o más después de la sospecha de sobredosis puede no ser efectivo en la prevención de daño hepático o de la fatalidad.

Uso pediátrico: la seguridad y la efectividad de este medicamento no han sido establecidas en pacientes menores de 16 años. *Depresión respiratoria:* Este medicamento debe ser administrado con precaución en pacientes en riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran grandes dosis de tramadol en forma concomitante con anestésicos o alcohol, se puede producir una depresión respiratoria. Estos casos deben ser tratados como una

sobredosis. Si se administra naloxona, se debe usar con precaución, porque podría desencadenar crisis convulsivas. *Presión intracraneana elevada o trauma encefálico:* Este medicamento debiera ser usado con precaución en pacientes con presión intracraneana elevada o con lesiones en la cabeza. Cambios en la pupila (miosis) producidos por tramadol pueden encubrir la existencia, severidad o evolución de una patología intracraneana. Los especialistas debieran además mantener un alto índice de sospecha para reacciones adversas a la droga al evaluar un estado mental alterado en estos pacientes si éstos están recibiendo el medicamento. *Condiciones abdominales agudas:* la administración de este medicamento puede complicar la evaluación de pacientes con condiciones Patológicas abdominales agudas. *Pacientes con dependencia física a opioides:* no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes dependientes de opioides. Aquellos pacientes que han ingerido recientemente cantidades sustanciales de opioides pueden experimentar síntomas de privación. Debido a la dificultad de evaluar la dependencia en pacientes que han recibido previamente cantidades sustanciales de medicamentos opioides, el uso de este medicamento en estos pacientes debe realizarse con precaución. *Deprivación:* si este medicamento es discontinuado en forma abrupta, pueden producirse síntomas de privación. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, rigor, dolor, náusea, tremor, diarrea, síntomas respiratorios (tracto superior), piloerección y, raramente, alucinaciones. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de privación pueden aliviarse por disminución progresiva del medicamento. *Uso en enfermedad renal:* Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con compromiso de la función renal. La experiencia con tramadol sugiere que la función renal deteriorada resulta en una disminución de la velocidad y grado de la excreción de tramadol y su metabolito activo, M1. En pacientes con clearance de creatinina menor a 30 mL/min., se recomienda que el intervalo de dosis de este medicamento sea incrementado sin exceder 2 comprimidos cada 12 horas. *Uso en enfermedad hepática:* Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con daño de la función hepática. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con daño hepático severo. **Uso en embarazo y lactancia:** Categoría embarazo FDA C: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este medicamento debiera ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Este medicamento no debiera ser usado en mujeres embarazadas antes o durante el trabajo de parto a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos. La seguridad de uso en el embarazo no ha sido establecida. El uso crónico durante el embarazo puede producir dependencia física y síntomas de privación post-parto en el recién nacido. Se ha visto que tramadol atraviesa la placenta. No se conocen los posibles efectos de este medicamento en el posterior crecimiento, desarrollo y maduración funcional del niño. No se recomienda el uso de este medicamento en medicación preoperatoria obstétrica o para la analgesia post-parto en madres en período de lactancia debido a que la seguridad en recién nacidos y lactantes no ha sido estudiada. *Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria:* aun cuando se use de acuerdo a las instrucciones, este medicamento puede comprometer las capacidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir vehículos u operar maquinaria. Esto se aplica particularmente cuando se inicia el tratamiento, cuando se cambia desde otro producto a este medicamento o cuando se usa en conjunto con otras drogas de acción central, especialmente, con alcohol.

Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como síndrome de Stevens-Johnson, Necrosis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado.

Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes como reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionadamente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Informe a sus pacientes, que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergia, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

10 REACCIONES ADVERSAS

Este medicamento fue administrado a 1909 pacientes durante períodos doble ciego o extensiones abiertas en estudios de dosis única o dosis múltiples. Los eventos reportados más frecuentemente se produjeron a nivel del sistema nervioso central y sistema gastrointestinal. Incidencia >10%: Sistema nervioso central y periférico: vértigo (13%). Sistema gastrointestinal: náusea (19%). Desórdenes psiquiátricos: somnolencia (10%) Incidencia > 1%, < 10%: Generales: astenia, fatiga, accesos de calor. Sistema nervioso central y periférico: cefalea, tremor. Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, vómitos. Desórdenes psiquiátricos: anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo. Piel y apéndices: prurito, rash, aumento de sudoración. Incidencia menor al 1%: Generales: dolor del pecho, rigor, síncope, síndrome de privación. Desórdenes cardiovasculares: hipertensión, hipertensión empeorada, hipotensión. Sistema nervioso central y periférico: ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, migraña empeorada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo. Sistema gastrointestinal: disfagia, melena, edema de la lengua. Desórdenes de audición y vestibulares: tinnitus. Desórdenes de la velocidad y ritmo cardíaco: arritmia, palpitaciones, taquicardia. Sistema hepático y biliar: función hepática anormal. Desórdenes metabólicos y nutricionales: Descenso del peso. Desórdenes psiquiátricos: amnesia, despersonalización, depresión, abuso de drogas, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia, paroniria, pensamientos anormales. Desórdenes hematológicos: anemia. Sistema respiratorio: disnea. Sistema urinario: albuminuria, desórdenes de la micción, oliguria, retención urinaria. Desórdenes visuales: visión anormal. Desórdenes de las células blancas y sistema retículo-endotelial: granulocitopenia.

11 INTERACCIONES

Uso con inhibidores de MAO: con algunas drogas de acción central se han reportado interacciones al usarlas concomitantemente con inhibidores de MAO; debido a la interferencia con los mecanismos de desintoxicación. *Uso con carbamazepina:* la administración concomitante de este medicamento y carbamazepina puede provocar una disminución significativa en las concentraciones de tramadol y M1. Los pacientes que estén tomando carbamazepina pueden obtener un efecto analgésico de tramadol significativamente reducido. *Uso con quinidina:* tramadol se metaboliza a M1 a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450. Quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima; por lo cual la administración concomitante de quinidina y tramadol da como resultado concentraciones elevadas de tramadol y reducidas de M1. Las consecuencias clínicas de estos hallazgos son desconocidas. Estudios in vitro de interacciones de drogas en microsomas hepáticos humanos indican que tramadol no ejerce efecto en el metabolismo de quinidina. *Uso con digoxina:* estudios de vigilancia post-marketing de tramadol han dado a conocer raros reportes de toxicidad por digoxina. *Uso con compuestos del tipo warfarina:* ha habido varios reportes que sugieren que paracetamol puede producir una leve hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo Warfarina. Estudios de vigilancia post-marketing de tramadol han dado a conocer raras alteraciones del efecto warfarina, incluyendo elevación de los tiempos de protrombina. Aún cuando tales cambios generalmente han sido de significancia clínica limitada, debiera realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando este medicamento y estos agentes sean administrados en forma concomitante. *Uso con anticonvulsivantes a largo plazo:* algunos reportes sugieren que pacientes en terapia a largo plazo con anticonvulsivantes que se sobredosifican con paracetamol pueden presentar un riesgo aumentado de hepatotoxicidad debido al acelerado metabolismo de paracetamol. *Uso con diflunisal:* la administración concomitante de diflunisal y paracetamol produce un 50% de aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol en voluntarios normales. Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes en terapia con diflunisal y éstos deben ser cuidadosamente monitoreados. *Uso con inhibidores de CYP2D6:* estudios in vitro de interacciones de drogas realizados en microsomas hepáticos humanos indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina, y amitriptilina podrían provocar alguna inhibición del metabolismo de tramadol. *Uso con cimetidina:* la administración concomitante de este medicamento y cimetidina no ha sido estudiada. La administración concomitante de tramadol y cimetidina no conduce a cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de tramadol.

12 SOBREDOSIFICACIÓN

La presentación clínica de una sobredosis puede incluir los signos y síntomas de toxicidad por tramadol, paracetamol o ambos. Los síntomas iniciales de una sobredosis por tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o crisis convulsivas. Los síntomas iniciales observados dentro de las primeras 24 horas luego de una sobredosis con paracetamol son: anorexia, náusea, vómitos, malestar general, palidez y diaforesis.

Experiencia en humanos: Tramadol: las consecuencias potenciales serias de una sobredosis por tramadol son depresión respiratoria y crisis convulsivas. En el tratamiento por sobredosis con este medicamento, se debe asegurar en primer lugar una ventilación

adecuada junto con un tratamiento de soporte general. Aún cuando la naloxona revierte algunos, pero no todos los síntomas causados por una sobredosis con este medicamento, puede también aumentar el riesgo de crisis convulsivas. En animales, las convulsiones posteriores a la administración de dosis tóxicas de tramadol pudieron detenerse con barbitúricos o benzodiazepinas, pero fueron aumentadas con naloxona. La administración de naloxona no modificó la letalidad de una sobredosis en ratones. Basados en la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis sea efectiva en una sobredosis debido a que el porcentaje removido en un período de diálisis de 4 horas es menor al 7% de la dosis administrada. *Paracetamol: Signos y síntomas:* el efecto adverso más serio de una sobredosis con paracetamol es una necrosis hepática dosis dependiente potencialmente fatal. También se puede producir necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y trombocitopenia. Los primeros síntomas luego de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náusea, vómitos, diaforesis y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de la toxicidad hepática puede no ser aparente hasta 48 a 72 horas después de la ingestión. En adultos, raramente se ha reportado toxicidad hepática con sobredosis agudas de menos de 7.5 a 10 g, o fatalidad con menos de 15 g. La experiencia clínica sugiere que los niños son menos susceptibles al daño hepático que los adultos, aún así, la dosis tóxica mínima en niños debe ser considerada como de 150 mg/kg de peso. *Tratamiento:* una sobredosis única o múltiple con paracetamol y tramadol es una sobredosis potencialmente letal polimedamentosa, y se recomienda consultar un centro toxicológico local. El tratamiento inmediato incluye soporte de la función cardiorrespiratoria y medidas para reducir la absorción de la droga. Se debe inducir vómitos en forma mecánica, o con jarabe de ipecac, si el paciente está alerta (con reflejos faríngeos y laríngeos adecuados). Luego del vaciamiento gástrico se debe administrar carbón activado (1 g/kg). La primera dosis debe acompañarse con un catártico apropiado. Si se usan dosis repetidas, el catártico podría administrarse con dosis alternadas según necesidad. La hipotensión usualmente es hipovolémica y debiera responder a los fluidos. Debieran emplearse vasopresores y otras medidas de soporte según indicación. Debe insertarse un tubo endotraqueal con manguito, en el paciente inconsciente antes del lavado gástrico y, cuando sea necesario, se debe proporcionar respiración asistida. Se debe prestar especial atención a la mantención de una ventilación pulmonar adecuada. Si se produce hipoprotrombinemia debido a una sobredosis con paracetamol, se debe administrar vitamina K por vía I.V. En adultos y adolescentes, independiente de la dosis de paracetamol ingerida, se debe administrar inmediatamente acetilcisteína si han pasado 24 horas o menos desde la ingestión. No esperar los resultados de los niveles plasmáticos de paracetamol antes de iniciar el tratamiento con acetilcisteína. Una determinación del paracetamol plasmático debe ser realizado lo antes posible, pero no antes de 4 horas desde la ingestión. Si los niveles plasmáticos se encuentran sobre la línea de tratamiento más baja en el nomograma de sobredosis con paracetamol, la terapia con acetilcisteína debe continuar. Deben realizarse estudios de función hepática al inicio y a intervalos de 24 horas. En los niños la cantidad potencial máxima ingerida puede ser estimada con mayor facilidad. Si se ingirieron más de 150 mg/kg de peso o una cantidad desconocida, se deben obtener los niveles plasmáticos de paracetamol. Estos niveles deben ser obtenidos lo antes posible, pero no antes de 4 horas luego de la ingestión. Si los niveles plasmáticos se encuentran sobre la línea de tratamiento más baja en el nomograma de sobredosis con paracetamol, se debe iniciar la terapia con acetilcisteína y ésta debe ser continuada durante todo el tratamiento.

13 POSOLOGÍA

Adultos y niños mayores de 16 años: la dosis única máxima de Zaledor-P es de 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según se necesite para aliviar el dolor, hasta un máximo de 8 comprimidos al día. En el tratamiento de condiciones dolorosas prolongadas, la terapia con Zaledor-P debe iniciarse con 1 comprimido/día y titular cada 3 días con incrementos de 1 comprimido según tolerancia hasta alcanzar una dosis de 4 comprimidos (150 mg tramadol/1300 mg paracetamol) por día, después de lo cual pueden administrarse 1-2 comprimidos cada 4-6 horas hasta un máximo de 8 comprimidos, según se necesite para aliviar el dolor. Basados en la experiencia con tramadol clorhidrato, uno de los componentes de Zaledor-P, el uso de tal velocidad de titulación debiera resultar en una menor discontinuación. Para el tratamiento del dolor agudo, la terapia puede ser iniciada con la dosis terapéutica máxima (1-2 comprimidos cada 4-6 horas) según se necesite hasta un máximo de 8 comprimidos al día. Zaledor-P puede ser administrado con o sin las comidas.

Niños menores de 16 años: la seguridad y efectividad de Zaledor-P no han sido estudiadas en la población pediátrica (< 16 años de edad), por lo tanto, no se recomienda usar Zaledor-P en este grupo.

Pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos realizados con Zaledor-P no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y mayores que permitiera determinar si ellos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Aunque se estudió un número insuficiente de pacientes en este grupo etario, estudios farmacocinéticos de Zaledor-P realizados en 55 pacientes entre 65 y 75 años de edad y 19 pacientes mayores de 75 años de edad no mostraron cambios significativos en la farmacocinética de tramadol y paracetamol en pacientes de edad avanzada con función renal y hepática normal. En general, la elección de dosis para un paciente de edad avanzada debiera ser hecha con precaución, comenzando, usualmente, en la parte más baja del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de alguna enfermedad concomitante u otra terapia medicamentosa. *Individualización de dosis:* en pacientes con clearance de creatinina de menos de 30 mL/min., se recomienda que el intervalo de dosificación de Zaledor-P sea incrementado para no exceder 2 comprimidos cada 12 horas.

14 PRESENTACIÓN

Envase con X comprimidos recubiertos.

15 CONSERVACIÓN

Mantener el envase en un lugar, fresco y seco a no más de 25°C.