

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

CRONUS **PARACETAMOL 325 mg** **+** **TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg** **Comprimidos**

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta Médica Retenida

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido, contiene:

Paracetamol	325,00 mg
(Como Paracetamol DC 90%)	361,00 mg)
Tramadol Clorhidrato	37,50 mg

Excipientes c.s: Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina c.s.p, Estearato de magnesio, Povidona K30, Dióxido de silicio coloidal, Almidón de maíz pregelatinizado, Almidón de papa glicolato de sodio, Metilparabeno, propilparabeno, Ácido esteárico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Opiode en combinación con analgésicos no opiodes

Código ATC: N02AJ13

INDICACIONES:

La combinación de tramadol y paracetamol es indicada en:
Manejo del dolor moderado a severo, agudo y crónico.

Limitaciones de uso:

La combinación de paracetamol y tramadol está indicada para uso a corto plazo

de cinco días o menos.

Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido con los opioides, incluso en las dosis recomendadas, debe reservarse su uso en pacientes para los cuales las alternativas de tratamiento (por ejemplo, analgésicos no opioides):

- No han sido toleradas, o no se espera que sean toleradas.
- No han proporcionado analgesia adecuada, o no se espera que proporcionen analgesia adecuada.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACION:

La combinación de paracetamol y tramadol no está aprobada para su uso por más de 5 días.

No se debe exceder la dosis recomendada de la combinación de paracetamol y tramadol. No se debe administrar con otros productos que contengan tramadol o paracetamol.

Se debe usar la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos del tratamiento individual del paciente.

El régimen de dosificación de cada paciente se debe iniciar individualmente, teniendo en cuenta la gravedad del dolor del paciente, su respuesta, la experiencia previa en el tratamiento con analgésicos y los factores de riesgo de adicción, abuso y mal uso.

Se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar signos y/o síntomas de depresión respiratoria, especialmente en las primeras 24-72 horas de iniciar el tratamiento y después de cada aumento de la dosis y ajustar la dosis en consecuencia.

Dosis Inicial:

Para el tratamiento del manejo del dolor a corto tiempo (5 días o menos), la dosis recomendada es de 2 comprimidos. Se puede tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos al día (equivalente a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol).

El intervalo entre dosis no debe ser menor a 6 horas.

Este medicamento no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con clearance de creatinina < 30 mL/min, se recomienda que la dosis no sea mayor a 2 comprimidos de la combinación de paracetamol y tramadol cada 12 horas.

Pacientes adultos Mayores:

La elección de la dosis debe realizarse con precaución, debido a una mayor predisposición a padecer reacciones adversas.

Discontinuación del tratamiento:

La combinación de paracetamol y tramadol no está aprobada para el uso superior a 5 días. En circunstancias en las que sea posible la dependencia física a la combinación, se debe hacer una reducción progresiva de la dosis y evitar su suspensión abrupta.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida a tramadol, paracetamol, o a cualquiera de los excipientes de este medicamento u opioides.
- Paracetamol / Tramadol está contraindicado en cualquier situación donde un opioide se encuentre contraindicado, incluyendo intoxicación aguda con: alcohol, hipnoticos, analgesicos de acción central, opiáceos o drogas psicotrópicas. La combinación de estas drogas puede empeorar síntomas a nivel del sistema nervioso central o un cuadro de depresión respiratoria.
- Tratamiento postoperatorio en niños menores de 18 años después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.
- Depresión respiratoria significativa.
- Asma bronquial aguda o grave, en un entorno no monitorizado o en ausencia de equipo de reanimación.
- Pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluyendo íleo paralítico.
- El uso simultáneo de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que hayan sido utilizados en los últimos 14 días.

- Tramadol puede causar somnolencia o mareo, lo que puede verse aumentado por el alcohol u otros depresores de sistema nervioso central. Si se produce, el paciente no debe conducir o utilizar maquinaria.
- 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. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes.

ADVERTENCIAS:

Precaución

Productos potencialmente hepatotóxicos, 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, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo 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, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Adicción, abuso y mal uso:

El componente tramadol de la combinación, es un opioide que expone a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y mal uso. Aunque el riesgo de

adicción en cualquier individuo es desconocido, puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente. La adicción puede darse tanto a las dosis recomendadas como con el mal uso.

Antes de prescribir la combinación de paracetamol y tramadol se debe evaluar el riesgo de cada paciente de adicción a los opioides, abuso o mal uso, y vigilar a todos los pacientes bajo tratamiento para detectar el desarrollo de estos comportamientos y condiciones.

Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debe, sin embargo, evitar el manejo adecuado del dolor en cualquier paciente dado. Los pacientes con mayor riesgo pueden recibir la combinación de paracetamol y tramadol, pero el uso en estos pacientes requiere un asesoramiento intensivo sobre los riesgos y el uso adecuado de la combinación, junto con un seguimiento intensivo para detectar los signos y/o síntomas de adicción, abuso y mal uso.

Los opiáceos son buscados por los toxicómanos y las personas con trastornos de adicción. Estos riesgos deben ser considerados al prescribir o dispensar la combinación de paracetamol y tramadol.

Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del fármaco en la cantidad más pequeña que sea adecuada para el manejo del dolor y el asesoramiento al paciente sobre la eliminación apropiada del fármaco no utilizado.

Depresión respiratoria:

Se ha reportado depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o fatal con el uso de opioides, incluso cuando fue utilizada según las recomendaciones.

Si la depresión respiratoria, no se reconoce y trata de inmediato, puede provocar un paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estado clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) de la depresión respiratoria inducida por opioides puede

exacerbar los efectos sedantes de los opioides.

Aunque puede ocurrir una depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o fatal, en cualquier momento durante el uso de la combinación de paracetamol y tramadol, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un aumento de dosis. Los pacientes deben ser vigilados de cerca por depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas de iniciar el tratamiento y después de cada aumento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, son esenciales la dosificación y valoración adecuadas de la combinación de paracetamol y tramadol. Sobreestimar la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol al cambiar el tratamiento con otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental de una sola dosis de la combinación de paracetamol y tramadol, especialmente por los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de tramadol.

Metabolismo ultrarápido del tramadol y otros factores de riesgo para la depresión respiratoria que amenaza la vida en los niños:

Se han producido casos de depresión respiratoria que amenaza la vida y muerte en niños que recibieron tramadol.

El tramadol y la codeína están sujetos a la variabilidad en el metabolismo basada en el genotipo CYP2D6, que puede conducir a una mayor exposición a un metabolito activo. En base a los informes posteriores a la comercialización de tramadol y codeína, los niños menores de 12 años de edad pueden ser más susceptibles a los efectos depresores respiratorios del tramadol. Además, los niños con apnea obstructiva del sueño que son tratados con opiáceos para el dolor post-amigdalectomía y/o adenoidectomía pueden ser particularmente sensibles a su efecto depresor respiratorio. Debido al riesgo de depresión y muerte respiratoria potencialmente mortal:

- El uso de Paracetamol + Tramadol está contraindicado en niños menores de 12 años y en niños menores de 18 años después de la amigdalectomía y/o adenoidectomía.
- Se debe evitar el uso de Paracetamol + Tramadol en adolescentes de 12 a 18 años de edad que tengan otros factores de riesgo que puedan aumentar su

sensibilidad a los efectos depresores respiratorios del tramadol a menos que los beneficios superen los riesgos. Los factores de riesgo incluyen afecciones asociadas con la hipoventilación como: el estado postoperatorio, apnea obstructiva del sueño, obesidad, enfermedad pulmonar severa, enfermedad neuromuscular y el uso concomitante de otros medicamentos que causan depresión respiratoria.

- Al igual que con los adultos, al prescribir opioides para adolescentes, los médicos deben elegir la dosis efectiva más baja durante el período más breve e informar a los pacientes y sus cuidadores acerca de estos riesgos y los signos de sobredosis con opiáceos.

Madres lactantes:

El tramadol está sujeto al metabolismo polimórfico como la codeína, y los metabolizadores ultrarrápidos de los sustratos del CYP2D6 están potencialmente expuestos a niveles de O-desmetiltramadol (M1) potencialmente mortales. Se ha informado al menos una muerte en un lactante que estuvo expuesto a altos niveles de morfina en la leche materna porque la madre era metabolizadora ultrarrápida de la codeína. Un bebé que es amamantado por una madre metabolizadora ultrarrápida que toma la combinación de paracetamol + tramadol podría estar potencialmente expuesto a altos niveles de M1 y experimentar depresión respiratoria potencialmente mortal. Por esta razón, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con Paracetamol + Tramadol.

Variabilidad genética CYP2D6: metabolizador ultrarrápido.

Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos debido a un genotipo CYP2D6 específico (duplicaciones de genes indicadas como *1/*1xN o *1/*2xN). La prevalencia de este fenotipo CYP2D6 varía ampliamente y se ha estimado en 1 a 10% para los blancos (europeos, norteamericanos), 3 a 4% para los negros (afroamericanos), 1 a 2% para los asiáticos orientales (chinos, japoneses, coreanos), y puede ser mayor al 10% en ciertos grupos raciales/étnicos (es decir, Oceanía, África del Norte, Medio Oriente, judíos asquenazíes, Latinoamérica). Estas personas convierten el tramadol en su metabolito activo, el O-desmetiltramadol (M1), de forma más rápida y completa que otras personas. Esta conversión rápida da como resultado niveles séricos de M1 más altos de lo esperado. Incluso en regímenes de dosificación marcados, las personas que son metabolizadoras ultrarrápidas pueden tener una depresión respiratoria mortal o fatal o experimentar signos

de sobredosis (como somnolencia extrema, confusión o respiración superficial). Por lo tanto, las personas que son metabolizadoras ultrarrápidas no deben usar Paracetamol + Tramadol.

Síndrome de abstinencia a los opiáceos neonatal:

El uso prolongado de la combinación de paracetamol + tramadol durante el embarazo puede dar como resultado el síndrome de abstinencia a los opiáceos neonatal, que puede poner en peligro la vida si no se reconoce y trata, y requiere tratamiento según los protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opiáceos durante un período prolongado en una mujer embarazada, debe informar a la paciente sobre el riesgo de síndrome de abstinencia a los opioides neonatal y asegurarse de que esté disponible el tratamiento adecuado.

Uso con medicamentos que afectan las isoenzimas del citocromo P450:

Los efectos del uso concomitante o la discontinuación de inductores o inhibidores del citocromo P450 3A4, o de inhibidores 2D6 en los niveles de tramadol y M1 son complejos. El uso combinado requiere una consideración cuidadosa de los efectos sobre el tramadol, que es un inhibidor débil de la recaptación de serotonina y noradrenalina y agonista opioide μ , y su metabolito activo M1, que es más potente que el tramadol en la unión al receptor opioide μ .

El uso concomitante con inhibidores del citocromo P450 2D6 (por ejemplo, amiodarona, quinidina) puede dar como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de tramadol y una disminución de los niveles del metabolito activo M1. La disminución de la exposición a M1 en pacientes que han desarrollado dependencia física con tramadol, puede resultar en signos y síntomas de abstinencia a opioides y en una reducción de la eficacia. El efecto del aumento de los niveles de tramadol puede resultar en un mayor riesgo de eventos adversos graves como convulsiones y el síndrome serotoninérgico.

La interrupción del uso de un inhibidor del citocromo P450 2D6 puede resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de tramadol y un aumento en los niveles del metabolito activo M1, lo que podría aumentar o prolongar las reacciones adversas relacionadas con la toxicidad opioide y causar depresión respiratoria potencialmente mortal.

El uso concomitante con inhibidores del citocromo P450 3A4, como los antibióticos macrólidos (como eritromicina), los agentes antifúngicos azoles (como ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa (como ritonavir) o la interrupción de un inductor del citocromo P450 3A4 como rifampina, carbamazepina y fenitoína, puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de tramadol, que podrían aumentar o prolongar las reacciones adversas, aumentar el riesgo de eventos adversos graves, como las convulsiones y el síndrome serotoninérgico, y causar depresión respiratoria potencialmente mortal.

El uso concomitante de con inductores del citocromo P450 3A4 o la suspensión de un inhibidor del citocromo P450 3A4 puede resultar en niveles más bajos de tramadol. Esto puede estar asociado con una disminución de la eficacia, y en algunos pacientes, puede dar lugar a signos y síntomas de abstinencia de opiáceos.

Los pacientes que reciben la combinación de paracetamol y tramadol junto con cualquier inhibidor de CYP3A4 y CYP2D6 deben ser monitoreados para detectar eventos adversos graves, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico, signos y síntomas que pueden reflejar toxicidad opioide o de retirada.

Hepatotoxicidad:

El componente paracetamol de la combinación se ha asociado con casos de insuficiencia hepática aguda, que a veces han resultado en trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de lesiones hepáticas están asociados con el uso de paracetamol en dosis que exceden los 4.000 miligramos por día, y a menudo implican más de un producto que contenga paracetamol. El consumo excesivo de paracetamol puede ser intencional para causarse daño, o no intencional en los casos en que los pacientes tratan de obtener un mayor alivio de su dolor tomando, inclusive, otros productos que contengan paracetamol.

El riesgo de insuficiencia hepática aguda es mayor en las personas con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman paracetamol.

Es importante la instrucción de los pacientes para detectar paracetamol en las etiquetas y no utilizar más de un producto que lo contenga. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente después de la

ingestión de más de 4.000 miligramos de paracetamol al día, incluso si se sienten bien.

Uso con benzodiazepinas u otros depresores del SNC:

El uso concomitante de la combinación de paracetamol y tramadol con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (como sedantes/hipnóticos no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides, alcohol) pueden resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos fármacos debe reservarse sólo a pacientes para los cuales las alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir una benzodiazepina u otro depresor del SNC concomitantemente con un analgésico opioide, se deben prescribir las dosis efectivas más bajas, durante el menor período de tiempo posible. En los pacientes que ya reciben un analgésico opioide, se debe prescribir una dosis inicial más baja de la benzodiazepina u otro depresor del SNC que la indicada en ausencia de un opioide, y titular la dosis basándose en la respuesta clínica. Si se inicia el tratamiento con un analgésico opioide en un paciente que ya está tomando una benzodiazepina u otro depresor del SNC, se debe prescribir una dosis inicial más baja del analgésico opioide y titularla basándose en la respuesta clínica. Debe controlar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Debe informar a los pacientes y sus cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se usa la combinación de paracetamol y tramadol con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas).

Debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de la benzodiazepina u otro depresor del SNC.

Examine a los pacientes para detectar el riesgo de trastornos por consumo de sustancias, incluido el abuso y uso indebido de opiáceos, y advierta sobre el riesgo de sobredosis y muerte asociadas con el uso de otros depresores del SNC, como el alcohol y las drogas ilícitas.

Riesgo de síndrome serotoninérgico:

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, con el uso de tramadol, uno de los componentes de la combinación, durante el uso concomitante con fármacos serotoninérgicos.

Los fármacos serotoninérgicos incluyen: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, fármacos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico (por ejemplo mirtazapina, trazodona, tramadol), y fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO, tanto los destinados a tratar los trastornos psiquiátricos como otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso). Este síndrome puede ocurrir con las dosis terapéuticas recomendadas.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir: cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, labilidad de la presión arterial, hipertermia), alteraciones neuromusculares (hiperreflexia, incoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). El inicio de los síntomas ocurre generalmente dentro de varias horas a algunos días del uso concomitante, pero puede ocurrir más adelante también. Suspenda el tratamiento con la combinación de paracetamol y tramadol si sospecha síndrome serotoninérgico.

Aumento en el riesgo de convulsiones:

Se han reportado episodios de convulsiones en pacientes que recibieron tramadol en dosis terapéuticas recomendadas. El riesgo de convulsiones aumenta cuando la dosis de tramadol está por encima de los valores recomendados o cuando se combina con otras drogas como: antidepresivos o anorécticos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC) y otros compuestos tricíclicos (ciclobenzaprina, prometazina), otros opioides, inhibidores de la MAO, neurolépticos u otras drogas que reduzcan el umbral convulsivo.

El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, en aquellos con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo

conocido de convulsiones (traumatismo de cráneo, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC).

En casos de sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Riesgo de suicidio:

No se debe prescribir la combinación de paracetamol y tramadol en aquellos pacientes que presenten personalidades suicidas o adictivas. Se debe considerar el uso de analgésicos no narcóticos en pacientes con tendencias suicidas o deprimidos.

La combinación de paracetamol y tramadol se debe prescribir con precaución en pacientes con antecedentes de uso indebido y/o que están tomando medicamentos activos sobre el SNC, incluyendo tranquilizantes o fármacos antidepresivos, pacientes alcohólicos, y pacientes que sufren de trastornos emocionales o depresión.

Se debe informar a los pacientes que no excedan la dosis recomendada y limitar su ingesta de alcohol.

Insuficiencia suprarrenal:

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con uso de opiáceos, más a menudo después de un mes de uso.

La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas y signos no específicos como: náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospechara insuficiencia suprarrenal, se debe confirmar el diagnóstico, con las pruebas pertinentes, lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, el paciente debe ser tratado con dosis fisiológicas de reemplazo de corticosteroides, además de suspender el opioide para permitir que la función suprarrenal se recupere, y continuar el tratamiento con corticosteroides hasta que la normalización de la función suprarrenal.

Otros opioides pueden ser probados, ya que algunos casos informaron el uso de un opioide diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opioide en particular como más probablemente asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Depresión respiratoria grave en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados:

Está contraindicado el uso de la combinación de paracetamol y tramadol en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un entorno no monitorizado o en ausencia de equipo de resucitación.

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

Los pacientes tratados con la combinación de paracetamol y tramadol con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y aquellos con una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente tienen un riesgo aumentado de disminución de su frecuencia respiratoria incluyendo apnea, incluso en dosis recomendadas.

Pacientes ancianos, caquéticos o debilitados:

Existe un mayor riesgo de ocurrencia de depresión respiratoria que amenace la vida en los pacientes ancianos, caquéticos o debilitados porque pueden tener una farmacocinética alterada o un aclaramiento alterado en comparación con los pacientes más jóvenes y saludables.

Estos pacientes deben ser vigilados de cerca, particularmente al iniciar el tratamiento con la combinación de paracetamol y tramadol y cuando se administra concomitantemente con otros fármacos que deprimen la respiración. Alternativamente, se debe considerar el uso de analgésicos no opioides en estos pacientes.

Hipotensión severa:

La combinación de paracetamol y tramadol puede causar hipotensión grave incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Hay un riesgo aumentado en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o la administración concurrente de ciertos fármacos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales).

Estos pacientes deben ser vigilados para detectar signos de hipotensión después de iniciar el tratamiento con la combinación de paracetamol y tramadol.

En pacientes con shock circulatorio, la combinación de paracetamol y tramadol puede causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial, por este motivo se debe evitar su uso en estos pacientes.

Riesgo de uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesiones en la cabeza o disminución de la conciencia:

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), la combinación de paracetamol y tramadol puede reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO₂ resultante puede aumentar la presión intracraneal. Se debe monitorear a estos pacientes para detectar signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente al iniciar el tratamiento.

Los opioides también pueden empeorar el curso clínico en un paciente con una lesión en la cabeza. Se debe evitar el uso de la combinación de paracetamol y tramadol en pacientes con deterioro de la conciencia o coma.

Reacciones cutáneas graves:

En raras ocasiones, el paracetamol puede causar reacciones cutáneas graves como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que puede ser fatal. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos de alarma de las reacciones graves de la piel, y el uso de la droga debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Riesgo de uso en pacientes con enfermedades gastrointestinales:

El uso de la combinación de paracetamol y tramadol está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluyendo íleo paralítico.

El tramadol puede causar espasmo en el esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedad de las vías biliares, incluyendo pancreatitis aguda, para detectar un posible empeoramiento de los síntomas.

Anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas graves y raramente fatales en

pacientes que recibieron tratamiento con tramadol. Cuando ocurren, estos acontecimientos a menudo siguen a la primera dosis. Otras reacciones alérgicas notificadas incluyen: prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a codeína y otros opioides pueden tener un mayor riesgo y por lo tanto no deben recibir la combinación de paracetamol y tramadol. Si se produjera anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad, se debe suspender inmediatamente su administración y no volver a utilizar ninguna formulación con tramadol.

Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de hipersensibilidad.

También ha habido reportes de hipersensibilidad y anafilaxia asociada al uso de paracetamol. Los signos clínicos incluyeron: hinchazón de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, erupción cutánea, prurito y vómito. Los casos infrecuentes de anafilaxia potencialmente mortal requirieron atención médica de emergencia.

Se debe instruir a los pacientes para que suspendan el tratamiento con la combinación de paracetamol y tramadol inmediatamente y busquen atención médica si experimentan estos síntomas.

No se debe prescribir la combinación de paracetamol y tramadol en pacientes con alergia al paracetamol.

Aumento del riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de otros productos que contienen paracetamol:

Debido al potencial de hepatotoxicidad con dosis superiores a las recomendadas, la combinación de paracetamol y tramadol no debe usarse concomitantemente con otros productos que contengan paracetamol.

Síntomas de retirada:

Se debe evitar el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (como pentazocina, nalbufina y butorfanol) o analgésicos agonistas parciales (como buprenorfina) en pacientes que están recibiendo un analgésico agonista opioide completo, incluyendo la combinación de paracetamol y tramadol. En estos pacientes, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos y los agonistas parciales pueden reducir el efecto analgésico y/o precipitar los síntomas de

abstinencia.

Cuando se suspende el tratamiento con la combinación de paracetamol y tramadol, en pacientes dependientes de opiáceos, la dosificación se debe disminuir gradualmente. El tratamiento no se debe suspender bruscamente.

Conducción y manejo de maquinaria:

La combinación de paracetamol y tramadol puede afectar las habilidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil o utilizar maquinaria. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de la combinación de paracetamol y tramadol y sepan cómo reaccionarán a la medicación.

PRECAUCIONES:

Embarazo:

Los datos disponibles con la combinación de paracetamol y tramadol en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo para desarrollar defectos congénitos y abortos espontáneos.

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo, con fines médicos o no, puede resultar en depresión respiratoria, dependencia física y/o en el síndrome de abstinencia neonatal poco después del nacimiento.

El síndrome de abstinencia neonatal a opioides se presenta como: irritabilidad, hiperactividad, patrón de sueño anormal, grito agudo, temblores, vómitos, diarrea y pérdida de peso. El inicio, la duración y la gravedad del síndrome varían según el opioide utilizado, la duración y la dosis utilizada, el momento del uso materno y la tasa de eliminación del fármaco por parte del recién nacido.

Se debe observar a los recién nacidos para detectar signos y/o síntomas de síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos y tratarlos en consecuencia.

Se han notificado casos de convulsiones neonatales, síndrome de abstinencia neonatal, muerte fetal y muerte fetal intrauterina asociadas al uso de tramadol.

Parto y trabajo de parto:

La combinación de paracetamol y tramadol no está recomendada para uso en mujeres embarazadas durante o inmediatamente antes del parto, cuando otras técnicas analgésicas son más apropiadas.

Los analgésicos opioides, pueden prolongar el trabajo de parto mediante acciones que reducen temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es consistente y puede ser compensado por una mayor tasa de dilatación cervical, que tiende a acortar el trabajo de parto. Además, los opiáceos, incluyendo a tramadol, atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en neonatos.

La combinación de paracetamol y tramadol no está recomendada para uso en mujeres embarazadas durante o inmediatamente antes del parto, cuando otras técnicas analgésicas son más apropiadas. Se debe monitorear a los recién nacidos expuestos a analgésicos opioides durante el parto para detectar signos de sedación excesiva y depresión respiratoria. Para la reversión de la depresión respiratoria inducida por opioides en el recién nacido debe estar disponible un antagonista opioide, como la naloxona.

Se desconoce si pudiera haber algún efecto de la combinación de paracetamol y tramadol sobre el posterior crecimiento, desarrollo y maduración funcional del niño.

Lactancia:

La combinación de paracetamol y tramadol no se recomienda para su uso como medicación obstétrica preoperatoria o para la analgesia postparto en madres lactantes porque su seguridad en bebés y recién nacidos no ha sido estudiada.

El tramadol y su metabolito, O-desmetiltramadol (M1), están presentes en la leche humana. No hay información sobre los efectos de la droga en el bebé amamantado o los efectos de la droga sobre la producción de leche. El metabolito M1 es más potente que el tramadol en la unión al receptor opioide μ . Los estudios publicados han informado la presencia de tramadol y M1 en calostro con la administración de tramadol a las madres lactantes en el período postparto temprano. Las mujeres que son metabolizadoras ultrarrápidas de tramadol pueden tener niveles séricos de M1 más altos de lo esperado, lo que

puede conducir a niveles más altos de M1 en la leche materna que pueden ser peligrosos en sus bebés amamantados. En mujeres con metabolismo de tramadol normal, la cantidad de tramadol secretada en la leche humana es baja y depende de la dosis. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, que incluyen sedación excesiva y depresión respiratoria en un lactante alimentado con leche materna, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con Paracetamol + Tramadol.

Se debe vigilar a los bebés expuestos a la combinación de paracetamol y tramadol a través de la leche materna para detectar signos como sedación y depresión respiratoria. En los lactantes amamantados pueden aparecer síntomas de abstinencia cuando se detiene la administración materna de un analgésico opiáceo o cuando se deja de amamantar.

Fertilidad:

El uso crónico de opiáceos, como el tramadol, puede causar una reducción de la fertilidad en las hembras y los machos con potencial reproductivo. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Pediatría:

La seguridad y eficacia de la combinación de paracetamol y tramadol no han sido estudiadas en pacientes menores de 18 años.

Se han producido casos de depresión respiratoria que amenaza la vida y muerte en niños que recibieron tramadol [ver Advertencias y Contraindicaciones].

Geriatría:

Los pacientes ≥ 65 años pueden tener una mayor sensibilidad al tramadol, lo que refleja una mayor frecuencia en la disminución de la función hepática, renal o cardíaca; de enfermedades concomitantes u otro/s tratamiento/s farmacológico/s. En general, se debe tener cuidado al seleccionar una dosis para un paciente de edad avanzada, tratando de comenzar el tratamiento en el extremo inferior del rango de dosificación.

La depresión respiratoria es el principal riesgo para los pacientes de edad avanzada tratados con opioides, y se han reportado casos que se produjeron después de administrar dosis iniciales elevadas a pacientes que no eran tolerantes a los opioides o cuando los opioides fueron administrados con otros

agentes depresores de la respiración.

La dosis de la combinación de paracetamol y tramadol debe ser titulada lentamente en pacientes geriátricos y vigilarlos de cerca para detectar signos y/o síntomas del sistema nervioso central y de depresión respiratoria.

Se sabe que el tramadol y el paracetamol son excretados sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a estos fármacos puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado la farmacocinética y tolerabilidad de la combinación de paracetamol y tramadol en pacientes con insuficiencia renal. La excreción de tramadol y su metabolito M1 se reduce en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min. En estos pacientes, se recomienda que la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol no exceda de 2 comprimidos cada 12 horas y vigilarlos de cerca para detectar la posible aparición de signos y/o síntomas de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

En base a estudios en los que sólo se utilizó tramadol, se espera que la cantidad total de tramadol y M1 eliminados durante un período de diálisis de 4 horas sea inferior al 7% de la dosis administrada.

Insuficiencia hepática:

No se han estudiado la farmacocinética y la tolerabilidad de la combinación de paracetamol y tramadol en pacientes con insuficiencia hepática.

Debido a que el tramadol y el paracetamol son ampliamente metabolizados por el hígado, no se recomienda el uso de la combinación en pacientes con insuficiencia hepática.

Abuso:

El componente tramadol de la combinación, es un agonista de los receptores opioides μ que puede ser empleado con fines no terapéuticos.

Todos los pacientes tratados con opiáceos requieren un cuidadoso seguimiento de los signos de abuso y adicción, ya que el uso de productos

analgésicos opioides conlleva el riesgo de adicción, incluso con un uso médico adecuado.

El abuso, la adicción, la dependencia física y la tolerancia son distintos. Los médicos deben ser conscientes de que la adicción puede no estar acompañada de tolerancia y síntomas de dependencia física en todos los adictos. Además, puede ocurrir un abuso de los opioides en ausencia de una verdadera adicción.

La combinación de paracetamol y tramadol, al igual que otros opioides, puede ser desviado en canales ilícitos de distribución para uso no médico. Una adecuada evaluación del paciente, junto con buenas prácticas de prescripción y reevaluación periódica de la terapia, además de una dispensación y almacenamiento adecuados son medidas apropiadas que ayudan a limitar el abuso de los opiáceos.

La combinación de paracetamol y tramadol es para uso oral solamente. El abuso de la misma plantea un riesgo de sobredosis y muerte.

El riesgo se incrementa con el uso simultáneo con alcohol y otros depresores del sistema nervioso.

El uso parenteral de drogas se asocia comúnmente con la transmisión de enfermedades infecciosas como la hepatitis y el VIH.

Dependencia:

Tanto la tolerancia como la dependencia física pueden desarrollarse durante la terapia crónica con opioides.

La dependencia física da lugar a síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosificación. Los síntomas de retirada también pueden precipitarse mediante la administración de fármacos con actividad antagonista opioide (naloxona, nalmefeno), analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (pentazocina, butorfanol, nalbufina) o agonistas parciales (buprenorfina). Puede no ocurrir dependencia física de un grado clínicamente significativo hasta después de varios días a semanas de uso continuado de opioides.

La combinación de paracetamol y tramadol no debe interrumpirse

abruptamente en un paciente físicamente dependiente. Si la combinación de paracetamol y tramadol se interrumpe abruptamente en un paciente físicamente dependiente, puede ocurrir un síndrome de abstinencia.

Los siguientes síntomas pueden caracterizar este síndrome: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgias y midriasis. También pueden desarrollarse otros signos y síntomas, como irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea o aumento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o ritmo cardíaco.

Los bebés nacidos de madres físicamente dependientes a opiáceos también serán físicamente dependientes y pueden presentar dificultad respiratoria y signos de abstinencia.

INTERACCIONES:

Inhibidores de CYP2D6:

El uso concomitante de la combinación de paracetamol y tramadol e inhibidores de CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina y bupropion) puede resultar en un aumento en la concentración plasmática de tramadol y en una disminución en la concentración plasmática de M1, particularmente cuando se añade un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de la combinación de paracetamol y tramadol. Puesto que M1 es un agonista de opioides μ más potente, la disminución de la exposición a M1 puede resultar en una disminución de los efectos terapéuticos y puede dar lugar a signos y síntomas de abstinencia a opiáceos en pacientes que han desarrollado dependencia física al tramadol. El aumento de la exposición al tramadol puede resultar en efectos terapéuticos aumentados o prolongados y en un mayor riesgo de reacciones adversas graves, como pueden ser las convulsiones y el síndrome serotoninérgico. Después de suspender la administración de un inhibidor de CYP2D6, y a medida que disminuyen sus efectos, la concentración plasmática de tramadol disminuirá y la concentración plasmática M1 aumentará, lo que podría aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas relacionadas con la toxicidad de los opioides y pudiendo causar depresión respiratoria potencialmente mortal.

Si fuera necesario el uso concomitante de un inhibidor de CYP2D6, se debe seguir a los pacientes de cerca para detectar la aparición de reacciones

adversas incluyendo la abstinencia a opioides, las convulsiones y el síndrome serotoninérgico. Si se suspende el uso de un inhibidor de CYP2D6, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol hasta que se consigan efectos estables. Además, se debe seguir a los pacientes de cerca para detectar el desarrollo de posibles reacciones adversas como depresión respiratoria y sedación.

Inhibidores de CYP3A4:

El uso concomitante de la combinación de paracetamol y tramadol e inhibidores de CYP3A4 (antibióticos macrólidos como eritromicina, antimicóticos azólicos como ketoconazol, inhibidores de las proteasas como ritonavir) puede resultar en un aumento en la concentración plasmática de tramadol, pudiendo resultar en un aumento de su metabolismo a través del CYP2D6 y una mayor concentración plasmática de M1.

Se debe seguir a los pacientes de cerca para detectar la aparición de reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico, y las reacciones adversas relacionadas con la toxicidad opioide como depresión respiratoria potencialmente mortal, especialmente cuando se agrega un inhibidor después de alcanzar una dosis estable de la combinación de paracetamol y tramadol.

Si se interrumpe el uso de un inhibidor de CYP3A4, a medida que disminuyen sus efectos, la concentración plasmática de tramadol disminuirá, resultando en una disminución de la eficacia y posiblemente dando signos y síntomas de abstinencia a opiáceos en pacientes que habían desarrollado dependencia física al tramadol.

Si fuera necesario el uso concomitante, considere la posibilidad de reducir la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol hasta que se consigan efectos terapéuticos estables. Se debe seguir a los pacientes de cerca para detectar la aparición de reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico, y los signos de depresión respiratoria y sedación.

Si se suspende el uso de un inhibidor de CYP3A4, considere aumentar la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol hasta conseguir los efectos terapéuticos y seguir de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de abstinencia a opioides.

Inductores CYP3A4:

El uso concomitante de la combinación de paracetamol y tramadol e inductores de CYP3A4 (como rifampina, carbamazepina, fenitoína) puede disminuir la concentración plasmática de tramadol, lo que resultaría en una disminución de la eficacia o una posible aparición del síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física con el tramadol. Después de suspender el uso de un inductor de CYP3A4, y a medida que disminuyen sus efectos, la concentración plasmática de tramadol aumentará, lo que podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, pudiendo causar depresión respiratoria grave, convulsiones y síndrome serotoninérgico.

Si fuera necesario el uso concomitante, considere el aumento de la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol hasta que se consigan los efectos estables del fármaco. Se debe seguir a los pacientes para detectar signos de abstinencia a opioides. Si se suspende el uso de un inductor de CYP3A4, se debe considerar la reducción de la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol y controlar al paciente por el posible desarrollo de reacciones adversas como convulsiones y síndrome serotoninérgico, y los signos de sedación y depresión respiratoria.

Los pacientes que toman carbamazepina, un inductor del CYP3A4, pueden tener un efecto analgésico del tramadol significativamente reducido. Debido a que la carbamazepina aumenta el metabolismo del tramadol y debido al riesgo de convulsiones asociado al tramadol, no se recomienda la administración concomitante de la combinación de paracetamol y tramadol con carbamazepina.

Benzodiazepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC):

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiazepinas u otros depresores del SNC (como, por ejemplo: otros sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides, y alcohol), puede aumentar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

La prescripción concomitante de estos fármacos se debe limitar a pacientes

para los que las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. En estos casos, se deben utilizar las menores dosis y por el mínimo tiempo requerido. Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

Drogas serotoninérgicas:

El uso concomitante de opioides con otros fármacos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina IRSN, antidepresivos tricíclicos ATC, triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, fármacos que afectan al sistema neurotransmisor de serotonina por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol, inhibidores de la monoamino oxidasa IMAO incluyendo a aquellos destinados a tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso), ha dado como resultado la aparición del síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, se debe observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y con cada ajuste de la dosis. El uso de la combinación de paracetamol y tramadol se debe suspender inmediatamente si se sospecha que el paciente padece el síndrome serotoninérgico.

Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAO):

Las interacciones de los IMAO (fenelzina, tranilcipromina, linezolid) con los opioides pueden manifestarse como un síndrome serotoninérgico o toxicidad de los opioides como depresión respiratoria y coma.

No se debe utilizar la combinación de paracetamol y tramadol en pacientes que toman IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la interrupción de dicho tratamiento.

Analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales:

Se aconseja evitar el uso concomitante de analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales (como butorfanol, nalbufina, pentazocina, buprenorfina) y la combinación de paracetamol y tramadol, debido a que se puede reducir el efecto analgésico y/o precipitar los síntomas de abstinencia.

Relajantes musculares:

El tramadol puede aumentar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares y producir un mayor grado de depresión respiratoria. Por este motivo, si se usaran concomitantemente, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria que pueden ser mayores de lo esperado y disminuir la dosis de la combinación de paracetamol y tramadol y/o del relajante muscular según sea necesario.

Diuréticos:

Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos al inducir la liberación de la hormona antidiurética. Por este motivo, si se usaran concomitantemente, se debe vigilar a los pacientes en busca de signos de diuresis disminuida y/o efectos sobre la presión sanguínea y aumentar la dosis del diurético según sea necesario.

Anticolinérgicos:

El uso concomitante de fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o constipación grave, lo que puede dar lugar a íleo paralítico. Por este motivo, si se usaran concomitantemente, se debe vigilar a los pacientes en busca de signos de retención urinaria o de motilidad gástrica reducida.

Digoxina:

Debido al riesgo de toxicidad por digoxina cuando se combina con tramadol, se debe seguir de cerca a los pacientes para detectar signos de toxicidad y ajustar la dosis de digoxina según sea necesario.

Warfarina:

Debido a la posible alteración del efecto de la warfarina cuando se combina con tramadol, se deben controlar el tiempo de protrombina y ajustar la dosis de warfarina según sea necesario.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 3\%$) en relación al tratamiento con la combinación de paracetamol y tramadol a las dosis recomendadas son: constipación, diarrea, náuseas, somnolencia, anorexia, mareos y sudoración.

Con cierta frecuencia (incidencia $\geq 2\%$) se han reportado: sequedad bucal, insomnio, prurito y trastornos prostáticos.

Con menor frecuencia (incidencia $\geq 1\%$) se han reportado: Astenia, fatiga, sofocos, dolor de cabeza, temblor, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, vómitos, ansiedad, confusión, euforia, nerviosismo y erupción cutánea.

Otros efectos adversos (incidencia $< 1\%$) reportados son: dolor de pecho, rigidez, síncope, síndrome de abstinencia, hipertensión y/o su agravamiento, hipotensión, ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña y/o su agravamiento, contracciones musculares involuntarias, parestesias, estupor, vértigo, disfagia, melena, edema de lengua, tinnitus, arritmia, palpitaciones, taquicardia, alteración de la función hepática, disminución de peso, amnesia, despersonalización, depresión, abuso de drogas, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia, paroniria, pensamiento anormal, anemia, disnea, albuminuria, trastorno de la micción, oliguria, retención urinaria y visión anormal.

Con una incidencia no conocida han sido reportados:

- Síndrome serotoninérgico (asociado al uso concomitante de opioides con fármacos serotoninérgicos). Los síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, hiperreflexia, fiebre, temblores, temblores, agitación, diaforesis, convulsiones y coma.
- Insuficiencia suprarrenal (asociada al uso de opiáceos, y mayormente después de un mes de uso).
- Anafilaxia (asociada al uso tanto de tramadol como de paracetamol).
- Deficiencia de andrógenos (asociada al uso crónico de opioides).
- Miosis, midriasis.
- Prolongación del intervalo QT/torsade de pointes (asociado al tramadol). Muchos de estos casos se informaron en pacientes que tomaban otro medicamento conocido para la prolongación del QT, en pacientes con un factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipocalcemia) o en el entorno de la sobredosis.
- Hipoglucemia (asociada al uso de tramadol). La mayoría de los informes fueron en pacientes con factores de riesgo predisponentes, incluyendo diabetes o insuficiencia renal, o en pacientes de edad avanzada.
- Trastornos del movimiento, trastornos del habla
- Delirio.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas previamente reportadas con el uso individual de clorhidrato de tramadol fueron:

Vasodilatación, hipotensión ortostática, isquemia miocárdica, edema pulmonar, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia y urticaria, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica), trastornos cognitivos, dificultad para concentrarse, depresión, tendencia suicida, hepatitis, insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal y síndrome serotoninérgico (asociado al uso de otros agentes serotoninérgicos como los ISRS y los IMAO).

Las anomalías de laboratorio notificadas incluyeron: creatinina elevada y función hepática alterada.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La presentación clínica de una sobredosis puede incluir los signos y síntomas de la toxicidad del tramadol, del paracetamol o de ambos. Los síntomas iniciales de la sobredosis con tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones. Los síntomas iniciales vistos durante las primeras 24 horas después de la sobredosis de paracetamol incluyen: anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y sudoración profusa.

Tramadol:

La sobredosis aguda con tramadol puede manifestarse por: depresión respiratoria, somnolencia que puede progresar a estupor o coma, flaccidez, piel fría y seca, miosis, y en algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o total de la vía respiratoria, ronquidos atípicos, convulsiones y muerte. La midriasis marcada en lugar de la miosis puede verse en situaciones de sobredosis con hipoxia.

Las muertes debidas a sobredosis han sido reportadas en relación al mal uso o abuso de tramadol. El riesgo de sobredosis fatal puede incrementarse con la ingesta concomitante de alcohol u otras drogas depresoras del SNC, incluyendo opiáceos.

Paracetamol:

El efecto adverso más grave en la sobredosis aguda es la necrosis hepática potencialmente fatal y dependiente de la dosis. También se producen necrosis

tubular renal, coma hipoglucémico y trombocitopenia. Los niveles plasmáticos de paracetamol > 300 mcg/mL a las 4 horas después de la ingestión oral se asocian con daño hepático en el 90% de los pacientes. Se prevé un daño hepático mínimo si los niveles plasmáticos a las 4 horas son < 150 mcg/mL o $< 37,5$ mcg/mL a las 12 horas después de la ingesta. Los primeros síntomas después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, sudoración y malestar general. Las pruebas clínicas y de laboratorio de toxicidad hepática pueden no ser evidentes hasta 48 a 72 horas después de la ingesta.

Tratamiento específico de la sobredosis:

El tratamiento inmediato incluye el mantenimiento de la función cardiorrespiratoria y la reducción de la absorción del fármaco. Se deben emplear oxígeno, líquidos intravenosos, vasopresores, ventilación asistida y otras medidas de apoyo como se indica.

Tramadol:

Las prioridades son el restablecimiento de la vía aérea y la institución de ventilación asistida o controlada, si fuera necesario. Se deben emplear otras medidas de apoyo (incluyendo oxígeno y vasopresores) en caso de shock circulatorio y edema pulmonar. El paro cardíaco o las arritmias requerirán técnicas avanzadas de soporte vital.

Los antagonistas opioides, naloxona o nalmefeno, son antídotos específicos para el tratamiento de la depresión respiratoria y/o circulatoria como resultado de una sobredosis con opioides y no deben administrarse en ausencia de estos síntomas.

Naloxona revertirá algunos, pero no todos, los síntomas causados por la sobredosis con tramadol, pero se debe tener en cuenta que el riesgo de convulsiones también aumenta con su administración.

No se espera que la hemodiálisis sea útil porque elimina menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

Debido a que la duración de la recuperación a los efectos del opioide puede ser menor que la duración de la acción del tramadol se debe vigilar cuidadosamente al paciente hasta que la respiración espontánea sea restablecida de manera fiable. Si la respuesta a un antagonista opioide es

subóptima o sólo de naturaleza breve, se debe administrar una dosis adicional del antagonista según lo indicado por la información de prescripción del producto.

Es importante tener en cuenta que, en un individuo dependiente físicamente a opiáceos, la administración de la dosis habitual recomendada del antagonista precipitará un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados dependerá del grado de dependencia física y de la dosis del antagonista administrado. Si se toma la decisión de tratar la depresión respiratoria grave en un paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista debe iniciarse con cuidado y por titulación con dosis menores que las habituales.

Paracetamol:

Se debe obtener un dosaje de paracetamol en suero tan pronto como sea posible, pero no antes de las 4 horas siguientes a la ingestión oral, y evaluar la función hepática inicialmente y a intervalos de 24 horas. Se debe administrar el antídoto N-acetilcisteína (NAC) tan pronto como sea posible.

Como guía para el tratamiento de la intoxicación aguda, el nivel de paracetamol en función del tiempo desde la ingesta oral se puede trazar en un nomograma (Rumack-Matthew). La línea tóxica inferior en el nomograma es equivalente a 150 mcg/mL a las 4 horas y 37,5 mcg/mL a las 12 horas. Si el nivel de suero está por encima de la línea inferior, se debe administrar todo el curso de tratamiento con NAC. Si el nivel de paracetamol está por debajo de la línea inferior, se debe suspender la terapia con NAC.

Si se conoce o se sospecha que el paracetamol fue ingerido pocas horas antes de la presentación se debe realizar una descontaminación gástrica con carbón activado justo antes de administrarse la N-acetilcisteína (NAC) para disminuir la absorción sistémica. Los niveles séricos de paracetamol deben obtenerse inmediatamente si el paciente se presenta 4 horas o más después de su ingestión para evaluar el riesgo potencial de hepatotoxicidad. Los niveles de paracetamol obtenidos antes de que pasen 4 horas desde la ingestión pueden ser engañosos. Para obtener el mejor resultado posible, la NAC debe administrarse lo antes posible cuando se sospeche una lesión hepática inminente o en evolución. Se puede administrar NAC por vía intravenosa cuando las circunstancias impiden la administración oral.

En la intoxicación grave se requiere una terapia de soporte vigorosa. Los procedimientos para limitar la absorción del fármaco deben realizarse continuamente, ya que la lesión hepática es dependiente de la dosis y se produce temprano en el curso de la intoxicación.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.